



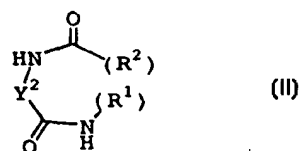
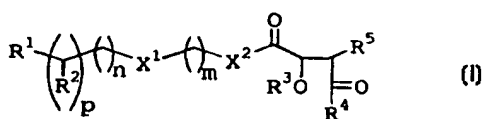
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7 A61K 31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C 271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D 305/12, 405/12, A61P 43/00, 35/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/43000 (43) 国際公開日 2000年7月27日(27.07.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00247 (22) 国際出願日 2000年1月20日(20.01.00) (30) 優先権データ 特願平11/12391 1999年1月20日(20.01.99) 特願平11/288539 1999年10月8日(08.10.99)	JP JP	秋永士朗(AKINAGA, Shiro)[JP/JP] 神田 裕(KANDA, Yutaka)[JP/JP] 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka, (JP) 池田俊一(IKEDA, Shun-ichi)[JP/JP] 〒590-0003 大阪府堺市高須町一丁目1番53号 協和醸酵工業株式会社 堺研究所内 Osaka, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 山口弘之(YAMAGUCHI, Hiroyuki)[JP/JP] 浅井章良(ASAI, Akira)[JP/JP] 山下順範(YAMASHITA, Yoshinori)[JP/JP] 〒194-8533 東京都町田市旭町3丁目6番6号 協和醸酵工業株式会社 東京研究所内 Tokyo, (JP) 水上民夫(MIZUKAMI, Tamio)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和醸酵工業株式会社 本社内 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
		添付公開書類 国際調査報告書

(54)Title: PROTEASOME INHIBITORS

(54)発明の名称 プロテアソーム阻害剤

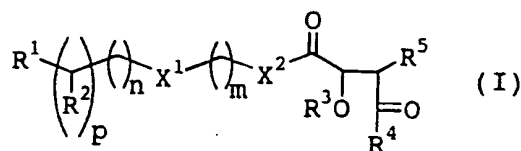


(57) Abstract

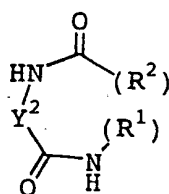
Proteasome inhibitors containing as the active ingredient carboxylic acid derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: wherein m and n are each independently an integer of 0 to 10; p is 0 or 1; R¹ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, or the like; and R² is hydrogen, COR¹³ or CH₂OR^{3a}, or alternatively R¹ and R² together represent formula (II), wherein X¹ is a linkage, substituted or unsubstituted alkylene, substituted or unsubstituted cycloalkylene, or the like; X² is oxygen, sulfur, or NR¹⁷; R³ is as defined for R^{3a}; and R⁴ is hydroxyl, mercapto, substituted or unsubstituted alkoxy, or the like, or alternatively R³ and R⁴ together represent a linkage; and R⁵ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, or the like.

(57)要約

本発明は、式 (I)



＜式中、m および n は同一または異なって 0～10 の整数を表し、p は 0 または 1 を表し、R¹ は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキル等を表し、R² は水素原子、COR¹³ または CH₂OR^{3a} を表すか、または R¹ と R² が一緒になって



を表し、X¹は結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換の脂環式アルキレン等を表し、X²は酸素原子、硫黄原子または NR¹⁷を表し、R³は前記 R^{3a}と同義であり、R⁴はヒドロキシ、メルカプト、置換もしくは非置換のアルコキシ等を表すか、または R³と R⁴が一緒になって結合を表し、R⁵は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル等を表す>で表されるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SO	ソマリア
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TD	チャド
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ		共和国	TR	トルコ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	US	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

プロテアソーム阻害剤

技 術 分 野

本発明は、カルボン酸誘導体を有効成分として含有し、白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍の治療または自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等の治療、さらに臓器移植による拒絶反応を低下させることにも有用なプロテアソーム阻害剤に関する。

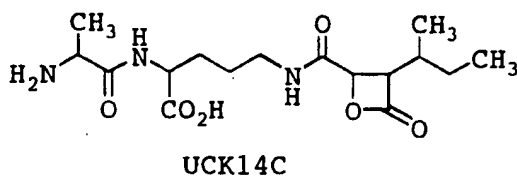
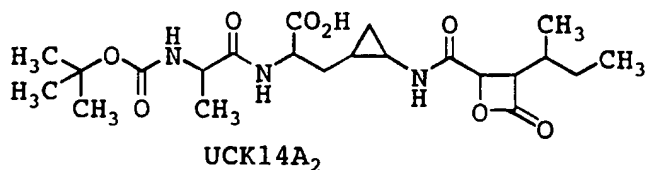
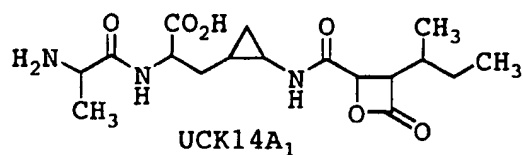
背 景 技 術

プロテアソームは多機能性プロテアーゼとも呼ばれる多成分複合体である。その構造は円筒型の触媒サブユニットである 20S プロテアソームおよび U 字型の調節サブユニットから成る。両者が会合した 26S プロテアソームはダンベル型構造を有する分子量 200k の巨大複合体分子であり、細胞内でユビキチン化されたタンパク質を ATP 依存的に分解する役割を担っている [Tanaka K. et al., Molecular Biology Report, 24, 3-11 (1997); Baumeister W. et al., Cell, 92, 367-380 (1998)]。以前から白血病細胞でその発現レベルの上昇が報告されていたが、近年このユビキチン-プロテアソームによる分解機構が細胞周期制御および免疫始動制御と深く関わっていることが明らかとなってきた。多くの癌細胞では癌抑制遺伝子産物 p53 の分解の亢進が変異または野生型に関わらず起きており、正常に機能していない。野生型 p53 の誘導により細胞は G1 期停止またはアポトーシスを引き起こす。この野生型 p53 の分解を担っているのがユビキチン-プロテアソーム分解系である [Spataro V. et al. British J. Cancer, 77, 448-455 (1998)]。また最近になって乳癌、直腸癌、肺癌の臨床検体を用いた解析からこれらの癌で特に予後の悪いタイプではサイクリン依存性キナーゼの内在性インヒビターである p27 のプロテアソーム依存的分解が亢進していることが明らかとなっている [Porter P. L. et al., Nature Medicine, 3, 222-225

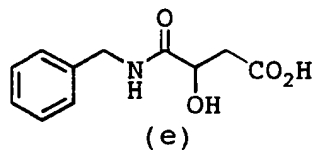
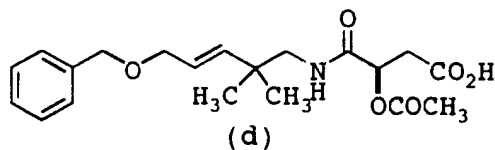
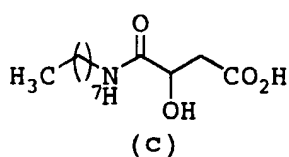
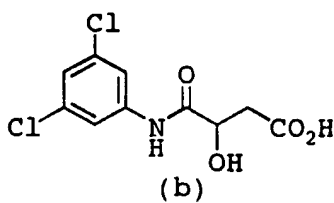
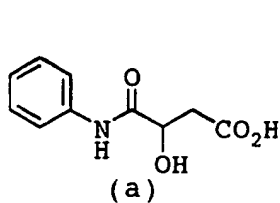
(1997); Catzavelos C. et al., *Nature Medicine*, **3**, 227-230 (1997); Esposito V. et al., *Cancer Res.*, **57**, 3381-3385 (1997)]。よってプロテアソーム阻害剤は癌細胞内で分解の亢進している p53 や p27 を蓄積させ、それにより癌細胞の増殖停止またはアポトーシスを誘導することができる。さらにプロテアソームは免疫始動機構における内在性抗原のプロセッシング酵素としても機能していることが報告されている [Rock K. L. et al., *Cell*, **78**, 761-771 (1994)]。また TNF- α 等の炎症性のサイトカインの転写調節因子 NF- κ B の活性化にも重要な役割を担っていることが明らかとなってきた [Palombella V. J., *Cell*, **78**, 773-785 (1994)]。よってプロテアソーム阻害剤は臓器移植による拒絶反応を低下させることや炎症性疾患等にも有効であると考えられている。

既存のプロテアソーム選択的阻害剤としては放線菌の生産するラクタシスチン [Fenteany G., *J. Biol. Chem.*, **273**, 8545-8548 (1998)] およびペプチドアルデヒド化合物 MG132 [Palombella V. J., *Cell*, **78**, 773-785 (1994)] 等が報告されている。これらの阻害剤は癌細胞の増殖停止またはアポトーシス誘導、NF- κ B の活性化阻害作用を有するだけでなく神経細胞に対して突起伸長を誘導する化合物としても知られている [Omura S. et al., *J. Antibiot.*, **40**, 113-116 (1991)]。よってプロテアソーム阻害剤は神経細胞変性等に関わる疾患にも有効と考えられている。

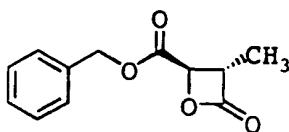
一方、UCK14 化合物はストレプトマイセス属に属する微生物が生産する特開平 9-169796 号公報に開示されている化合物であり、抗腫瘍作用を示し、そのうち UCK14A₁、UCK14A₂ および UCK14C は下記の構造を有するが、いずれもプロテアソーム阻害活性は知られていない。



また、下記の化合物 (a) ~ 化合物 (e) [Shih, Hsiencheng, et al., *Synthesis*, 866-867 (1989) ; Georgy Liesen, et al., *J. Org. Chem.*, **52**, 455-457 (1987) ; David J. Hart, et al., *J. Org. Chem.*, **50**, 235-242 (1985) ; 特開平4-21661号公報] が知られているがプロテアソーム阻害活性は知られていない。



一方、 β -ラクトン構造を有する下記の化合物が報告されている [S. Cammas et al., *Polymer Bulletin*, **33**, 149-158 (1994)] が薬理活性については知られていない。

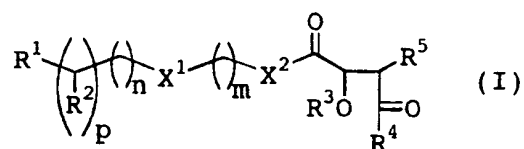


発明の開示

本発明の目的は、プロテアソーム阻害剤を提供することにある。また、本発明の別の目的は、上記の作用を有する物質を有効成分として包含する医薬を提供することにある。具体的には、白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍の治療、自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等の治療、さらに臓器移植による拒絶反応を低下させることに有用な医薬を提供することが本発明の目的である。本発明のさらに別の課題は抗腫瘍剤等の種々の医薬の有効成分として有用な新規カルボン酸誘導体を提供することにある。

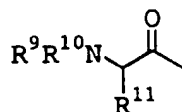
本発明者らは、UCK 化合物および UCK 化合物の誘導体にプロテアソーム阻害活性を見出した。本発明はプロテアソームを阻害することにより悪性腫瘍、自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患の治療に有効な薬剤に関する。

すなわち、本発明は、式 (I)

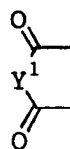


＜式中、 m および n は同一または異なって 0～10 の整数を表し、 p は 0 または 1 の整数を表し、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは NR^6R^7 {式中、 R^6 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^7 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、 CW^1R^8 (式中、 R^8 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキ

ルアミノ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアラルキルオキシを表し、 W^1 は酸素原子または硫黄原子を表す) または

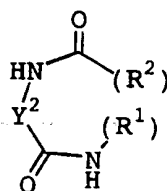


[式中、 R^9 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^{10} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、 CW^2R^{8a} (式中、 R^{8a} および W^2 はそれぞれ前記 R^8 および W^1 と同義である)、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは $PW^3R^{12}_2$ (式中、 R^{12} は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、 W^3 は前記 W^1 と同義である) を表すか、または R^9 と R^{10} が一緒になって、



(式中、 Y^1 は置換もしくは非置換のアルキレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンを表す) を表し、 R^{11} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す} を表し、 R^2 は水素原子、 COR^{13} [式中、 R^{13} はヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の脂環式アルキルアルコキシ、置換もしくは非置換のアロイルアルコキシ、または $NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、 R^{15} は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、置換もしくは非置換のアルキルアミノ

または置換もしくは非置換のアリールアミノを表すか、または R^{14} と R^{15} が隣接する N と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) を表す]
 または CH_2OR^{3a} [式中、 R^{3a} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは SiR^{16}_3 (式中、 R^{16} は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す) を表す] を表すか、または R^1 と R^2 が一緒になって

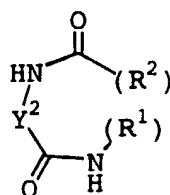


(式中、 Y^2 は置換もしくは非置換のアルキレンを表す) を表し、 X^1 は結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換の脂環式アルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンを表し、 X^2 は酸素原子、硫黄原子または NR^{17} (式中、 R^{17} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) を表し、 R^3 は前記 R^{3a} と同義であり、 R^4 はヒドロキシ、メルカプト、置換もしくは非置換のアルコキシまたは置換もしくは非置換のアルキルチオを表すか、または R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 R^5 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す>で表されるカルボン酸誘導体 [以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号についても同様である] またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤に関する。

また、化合物 (I) のうち、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表すカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤が別の形態としてあげられる。

別な観点からは、化合物 (I) のうち、 R^4 がヒドロキシまたは置換もしくは

非置換のアルコキシであり、 p が 1 であり、 R^1 が水素原子または NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であるか、または R^1 と R^2 が一緒になって

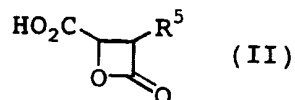


(式中、 Y^2 は前記と同義である) であり、 X^1 が置換もしくは非置換の脂環式アルキレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンであり、 X^2 が NR^{17} (式中、 R^{17} は前記と同義である) であるカルボン酸誘導体 [以下、化合物 (IA) という] またはその薬理的に許容される塩、または化合物 (I) のうち、 R^4 がメルカプトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであるか、 R^3 と R^4 が一緒になって結合であり、 X^2 が NR^{17} (式中、 R^{17} は前記と同義である) である [但し、 m が 0 であり、 n および p が 1 であり、 R^2 がカルボキシであり、 R^3 と R^4 が一緒になって結合であり、 R^5 が *sec*-ブチルであり、かつ X^1 がシクロプロピレンまたはエチレンのとき、 R^1 は $NHC(=O)-C(CH_3)NH_2$ または $NHC(=O)-C(CH_3)NHC(=O)O-C(CH_3)_3$ ではない] カルボン酸誘導体 [以下、化合物 (IB) という] またはその薬理的に許容される塩に関する。また、化合物 (IA) のうち、 R^1 が水素原子または NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩が別の形態としてあげられる。該化合物において、好ましくは、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 X^1 がシクロプロピレンまたはアルキレンであり、 X^2 が NH であるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩があげられる。また、化合物 (IB) のうち、 R^4 がメルカプトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであり、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 X^1 がシクロプロピレンまたはアルキレンであるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩が別の形態としてあ

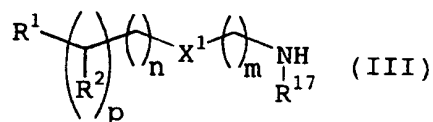
げられる。さらに、式 (IB) のうち、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表すカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩が別の形態としてあげられる。該化合物のうち、好ましくは、 m が 0 であり、 n および p が 1 であり、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^2 が COR^{13a} (式中、 R^{13a} はアルキルアミノ、アラルキルオキシまたはアラルキルアミノである) であり、 R^5 がアルキルであり、 X^1 がシクロプロピレン、アルキレンまたは置換もしくは非置換のフェニレンであり、かつ X^2 が NH であるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩があげられる。

上記の新規カルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩は、例えば、医薬の有効成分、また、抗腫瘍剤、抗炎症剤またはプロテアソーム阻害剤等の有効成分として有用である。

また、本発明は、式 (II)

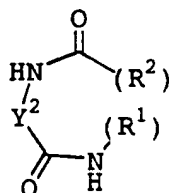


(式中、 R^5 は前記と同義である) で表されるカルボン酸と式 (III)



(式中、 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^{17} および X^1 はそれぞれ前記と同義である) で表されるアミンとを反応させることを特徴とする、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 X^2 が NR^{17} である上記カルボン酸誘導体の製造方法に関する。さらに、化合物 (II) のうち、 R^5 が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルであるカルボン酸 [以下、化合物 (IIa) という] またはその塩に関する。また、化合物 (III) のうち、 m が 0 であり、 n および p が 1 であり、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^2 が COR^{13} (式中、 R^{13} は前記と同義である) または CH_2OR^{3a} (式中、 R^{3a} は前記と同義である) であるか、または

R¹とR²が一緒になって



(式中、Y²は前記と同義である)であり、X¹がシクロプロピレンであるアミン〔以下、化合物(IIIa)という〕またはその塩に関する。化合物(IIIa)のうち、好ましくは、R¹がアミノであり、R¹⁷が水素原子であるアミン〔以下、化合物(IIIb)という〕またはその塩、さらに好ましくはR¹がアミノであり、R²がカルボキシであり、R¹⁷が水素原子であるアミン〔以下、化合物(IIIc)という〕またはその塩があげられる。また、別の観点では、化合物(IIIa)～化合物(IIIc)を保護基で保護した化合物またはその塩に関する。

別の観点からは、本発明により、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含し、プロテアソーム阻害により治療が可能な疾患の治療のために用いる医薬に関する。このような疾患として、例えば白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍、自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等、さらに臓器移植による拒絶反応の低下等の疾患をあげることができる。

上記の阻害剤または上記の医薬は、好ましくは、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩と製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。また、本発明は、上記プロテアソーム阻害剤または上記医薬の製造のための化合物(I)またはその薬理的に許容される塩の使用、ならびにプロテアソームを阻害する方法であって、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法に関する。また、化合物(II)またはその塩は、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩の製造の上で有用な中間体として用いられる。また、化合物(III)またはその塩は、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩の製造の上で有用な中間体として用いられる。

また、化合物 (IIIc) またはその塩は、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の製造の上で有用な中間体として用いられる他に、医薬もしくは農薬の有効成分、医薬もしくは農薬の合成原料または合成中間体、化学調味料、食品添加剤、飼料添加剤、化粧品等の有効成分、有機合成におけるビルディング・ブロック、工業用原料（例えばポリマー原料）等として用いられる。

式 (I)、式 (II) および式 (III) 中の各基の定義において、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルカノイル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルチオおよびアルキルスルホニルのアルキル部分としては、炭素数 1~20 の直鎖または分岐状の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、ペンタデシル、エイコシル等があげられ、好ましくは、炭素数 1~8 である。アルキレン、脂環式アルキルアルコキシ、アロイルアルコキシおよびアルコキシカルボニルアルキルのアルキレン部分は、前記アルキル部分から水素原子を 1 つ除いたものである。脂環式アルキルおよび脂環式アルキルアルコキシの脂環式アルキル部分としては、炭素数 3~8 の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。脂環式アルキレンは、前記脂環式アルキルから水素原子を 1 つ除いたものである。アルケニルおよびアルケニルオキシのアルケニル部分としては、炭素数 2~6 の直鎖または分岐状の、1~3 個の二重結合を有する、例えば、ビニル、アリル、クロチル、プレニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘンタジエニル、ヘキサジエニル等があげられる。アルケニレンは、前記アルケニルから水素原子を 1 つ除いたものである。

アリール、アリールアミノ、アリールスルホニル、アロイルアルコキシおよびアロイルのアリール部分としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等があげられる。アラルキル、アラルキルオキシおよびアラルキルアミノのアラルキル部分としては、炭素数 7~15 の、例えばベンジル、フェネ

チル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル、アントリルメチル等があげられる。

アリーレンは、前記アリールから水素原子を1つ除いたものである。

複素環基は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等のヘテロ原子を少なくとも1個以上含む単環または多環式の各環が3~8員環の複素環基であり、好ましくはイミダゾリル、ピリジル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル等の各環が5員環または6員環の含窒素芳香族複素環基およびピロリジニル、オキサピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル等の各環が5員環または6員環の含窒素脂環式複素環基があげられる。さらに含酸素脂環式複素環基として、1,3-ジオキサラン-4-イル、1,3-ジオキサン-4-イル、1,3-ジオキサン-5-イル等も好適である。隣接するNと一緒に形成される複素環基としては、上記複素環基のうち、Nを含むものならいずれでもよい。

置換アルキルアミノ、置換アルキルスルホニル、置換アルカノイル、置換アルコキシ、置換アルキレン、置換アラルキル、置換アラルキルアミノ、置換脂環式アルキル、置換脂環式アルキルアルコキシ、置換脂環式アルキレン、置換アラルキルオキシ、置換アルケニル、置換アルケニルオキシ、置換アルケニレン、置換アリール、置換アリールアミノ、置換アロイル、置換アロイルアルコキシ、置換アルキルチオ、置換アリールスルホニル、置換の隣接するNと一緒に形成される複素環基および置換アリーレンの置換基としては、同一または異なって、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルキル、アルコキシ、アロイル、アラルキル、アロイルオキシ、アロイルアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、ジアルキルカルバモイルオキシ、アラルキルオキシ、アルコシアララルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、脂環式アルキルアルコシカルボニル、 $\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 OSO_3H 、 OSiR^{16a}_3 (式中、 R^{16a} は同一または異なって

アルキルまたはアリールを表し、アルキルおよびアリールはそれぞれ前記と同義である)、 SiR^{16b}_3 (式中、 R^{16b} は前記 R^{16a} と同義である) 等があげられ、置換複素環基の置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基を含め、 CW^4R^{8d} [式中、 R^{8d} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルアミノ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアラルキルオキシを表す。ここで、アルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、アリール、複素環基、アラルキル、アラルキルアミノおよびアラルキルオキシはそれぞれ前記と同義であり、置換アルキル、置換アルキルアミノ、置換アルコキシ、置換アリール、置換アラルキル、置換アラルキルアミノおよび置換アラルキルオキシの置換基は、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義であり、 W^4 は前記 W^1 と同義である] が包含され、置換アルキルの置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基を含め、置換アルケニルオキシカルボニル、置換アラルキルオキシカルボニル、置換脂環式アルキルアルコキシカルボニルおよび置換アルコキシカルボニル (ここで、アルケニルオキシカルボニルのアルケニル部分は前記アルケニルと同義であり、アラルキルオキシカルボニルのアラルキル部分は前記アラルキルと同義であり、脂環式アルキルアルコキシカルボニルおよびアルコキシカルボニルのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、脂環式アルキルアルコキシカルボニルの脂環式アルキル部分は前記脂環式アルキルと同義であり、置換アルケニルオキシカルボニル、置換アラルキルオキシカルボニル、置換脂環式アルキルアルコキシカルボニルおよび置換アルコキシカルボニルの置換基は、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義である) が包含され、置換アルコキシカルボニルアルキルの置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基を含め、置換アロイル (ここで、アロイルは前記と同義であり、置換アロイルの置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義である) が包含される。

上記置換基の定義において、ハロゲンハフッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表し、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアミノ、アルコシカルボニルオキシ、ジアルキルカルバモイルオキシ、アルコシアラキルオシカルボニルおよびアロイルアルコキシのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、アロイル、アロイルオキシおよびアロイルアルコキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、アルケニルオシカルボニルのアルケニル部分は前記アルケニルと同義であり、アラキルオキシ、アラキルオシカルボニルおよびアルコシアラキルオシカルボニルのアラキル部分は前記アラキルと同義である。

化合物(IIIa)～化合物(IIIc)の保護基としては、保護基として使用することが可能なすべてを包含するが、例えば、アミノ基の保護基としては、置換もしくは非置換のアルコシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオシカルボニル、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル等が、カルボキシル基の保護基としては、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ等があげられる〔ペプチド合成の基礎と実験、泉屋ら著、丸善(1985年)参照〕。

上記アルコシカルボニル、アルカノイルおよびアルコキシのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、アリールオシカルボニル、アロイルおよびアリールオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、置換アルコシカルボニル、置換アリールオシカルボニル、置換アルカノイル、置換アロイルの置換基、置換アルコキシおよび置換アリールオキシは、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義である。

化合物(I)の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩を包含する。酸付加塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハ

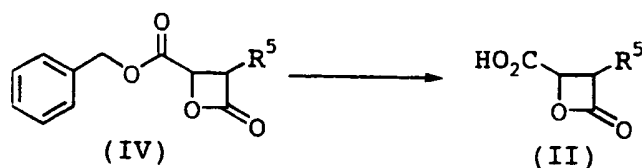
ク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられる。金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等があげられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩、アミノ酸付加塩としてはグリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン等の付加塩があげられる。

化合物 (II) および化合物 (III) の塩は、上記に記載された薬理的に許容される塩を含む化合物 (II) または化合物 (III) の塩として可能な種々の塩を包含する。

次に、化合物 (I)、化合物 (II) および化合物 (III) の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、原料として用いられる化合物または生成物の1または2以上の官能基が実施方法の条件下で変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば、官能基の保護、脱保護 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons, Inc.) (1981 年) 等参照]、酸化、還元、加水分解等を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

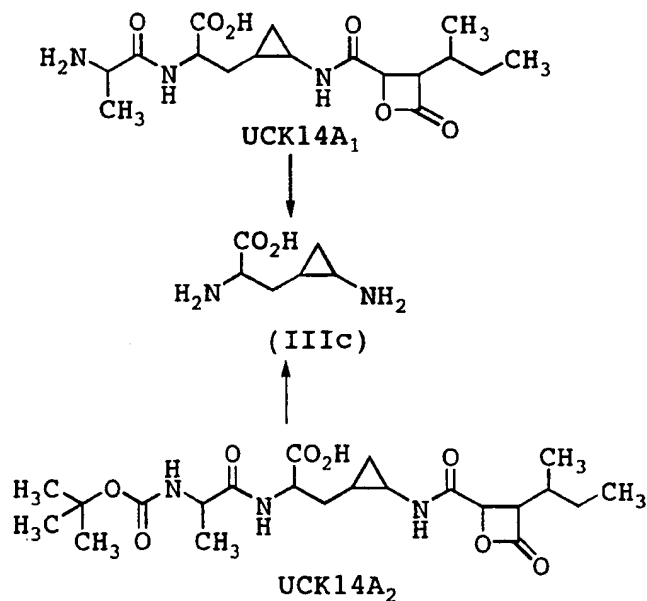
製造法 1



(式中、R⁵は前記と同義である)

化合物 (II) は、文献 [Corey, E. J. et al., J. Am. Chem. Soc., 120, 2330-2336 (1998); S. Cammas et al., Polymer Bulletin, 33, 149-158 (1994)] に記載の方法に準じて製造できる化合物 (IV) を反応に不活性な溶媒中、触媒存在下に水素添加に付すことにより得ることができる。反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、水等が用いられる。触媒としては、例えばパラジウム炭素、酸化白金等が用いられ、通常化合物 (IV) に対して 0.1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は、通常 0~50℃の範囲で、10 分~24 時間で終了する。また、化合物 (II) は、Bajwa, J. S. et al., J. Org. Chem., 48, 1114-1116 (1983)等に記載の方法に準じて製造することもできる。

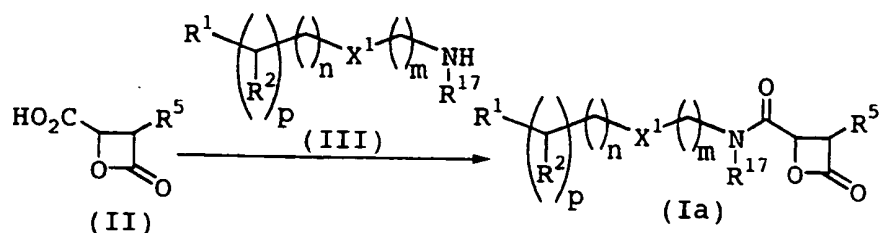
製造法 2



化合物 (IIIc) は、UCK14A₁または UCK14A₂を反応に不活性な溶媒中、酸存在下処理することにより得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、水、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等であればいずれでもよく、また無溶媒でもよい。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸であればいずれでもよいが、好ましくは塩酸が用いられ通常 UCK14A₁、UCK14A₂に対して 1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は通常 0~150℃の範囲で、1 時間~24 時間で終了する。

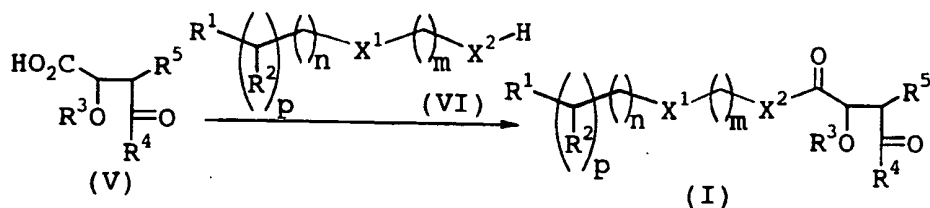
製造法 3



(式中、 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^{17} および X^1 はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I) のうち、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 X^2 が $N-R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記と同義である) である化合物 (Ia) は、リジン、オルニチンまたは化合物 (IIIc) 等のアミノ酸から合成して得られる化合物 (III) [ペプチド合成の基礎と実験、泉屋ら著、丸善 (1985 年) 参照] と化合物 (II) とを反応に不活性な溶媒中、縮合剤存在下で反応させることにより得ることができる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、エーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等、反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。縮合剤としては、通常のカルボン酸とアミンの縮合に用いられるものであればいずれでもよく、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等が用いられ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは N -ヒドロキシサクシンイミド等を 1~10 当量さらに加えることもできる。化合物 (III) および縮合剤は通常、化合物 (II) に対して 1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は通常、0~50℃ の範囲で、5 分~24 時間で終了する。

製造法 4

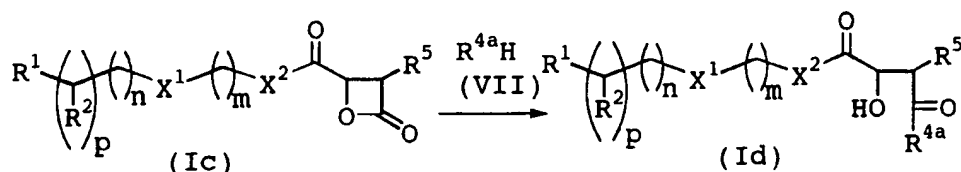


(式中、 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 および X^2 はそれぞれ前記と同義)

である)

化合物 (I) は製造法 3 と同様の方法で化合物 (V) [Bajwa, J. S. et al., J. Org. Chem., 48, 1114-1116 (1983) 参照] および化合物 (VI) より得ることができる。

製造法 5



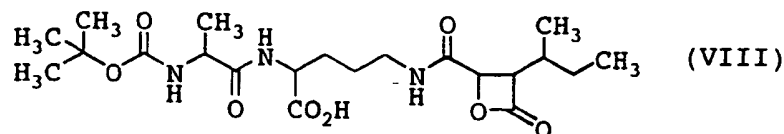
(式中、 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 X^1 および X^2 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{4a} は前記 R^4 の定義より R^3 と R^4 が一緒になって結合を表す場合を除いた基を表す)

化合物 (I) のうち、 R^3 が水素原子である化合物 (Id) は、上記の製造法 4 により合成できるが、化合物 (I) のうち、 R^3 と R^4 が一緒になって結合した化合物 (Ic) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、化合物 (VII) と反応させることにより得ることもできる。反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、好ましくはジメチルスルホキシドが用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩あるいはリン酸塩が用いられる。化合物 (VII) および塩基は通常、化合物 (Ic) に対して 1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は通常、 $-10 \sim 50^\circ\text{C}$ の範囲で、10 分~24 時間で終了する。

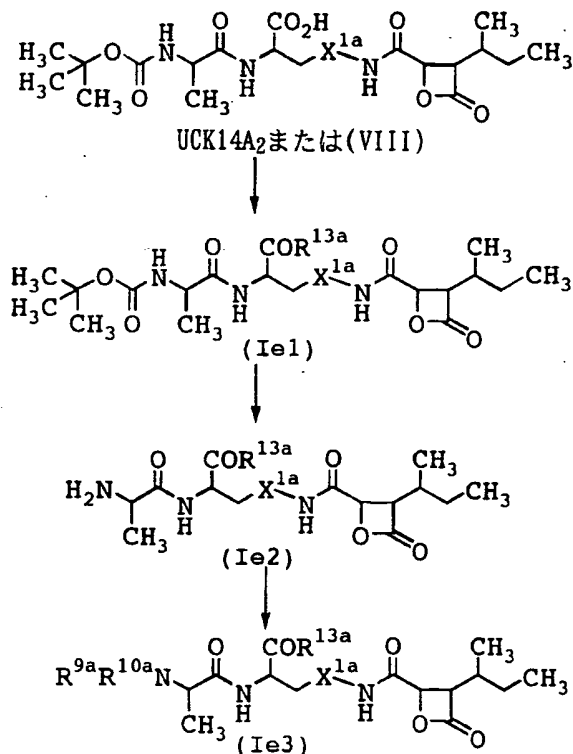
製造法 6

化合物 (I) のうち、 R^1 が $\text{NHC}(=\text{O})\text{-C}(\text{CH}_3)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ であり、 R^2 が COR^{13a} (式中、 R^{13a} は R^{13} の定義よりヒドロキシを除いた基を表す) であり、 m が 0 であり、 n および p が 1 であり、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 R^5 が *sec*-ブチルであり、 X^1 がシクロプロピレンまたはエチレンであり、かつ X^2 が NH である化合物 (Ie) は、上記の製造法 3 により合成できるが、例えば以下の合成

経路により UCK14A₂ または



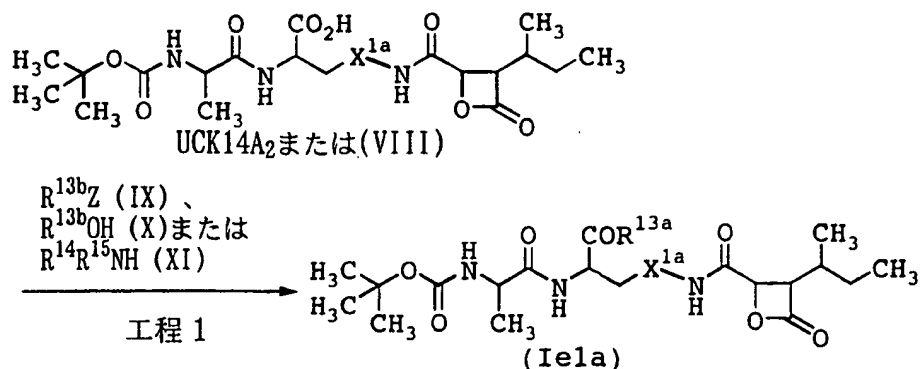
を出発原料として製造することもできる。



(式中、R^{13a} は前記と同義であり、R^{9a} および R^{10a} は前記 R^{9a} および R^{10a} の定義より R⁹ が水素原子であり同時に R¹⁰ が水素原子あるいは CO₂C(CH₃)₃ である場合をそれぞれ除いた基を表し、X^{1a} はシクロプロピレンまたはエチレンを表す)

化合物 (Ie) は R⁹、R¹⁰、R¹³ および X^{1a} の種類により、上記の合成経路に基づき、例えば以下に示す工程により製造することもできる。

(工程 1 - 1)



(式中、R^{13b}は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキルアルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルアルキルを表し、R^{13a}、R¹⁴、R¹⁵およびX^{1a}はそれぞれ前記と同義であり、Zは塩素、臭素またはヨウ素を表す)

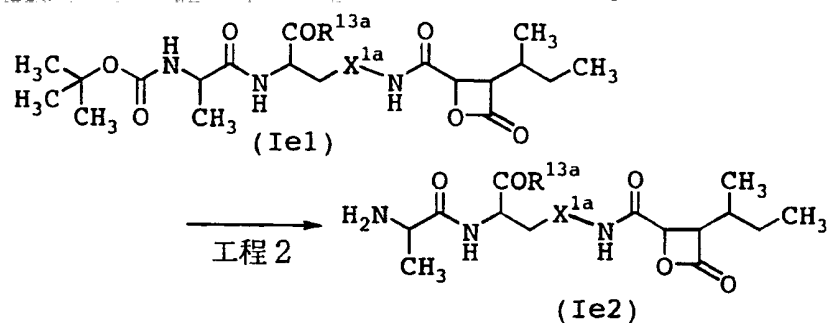
R^{13b}の定義において、脂環式アルキルアルキルおよびアロイルアルキルのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、脂環式アルキルアルキルの脂環式アルキル部分は前記脂環式アルキルと同義であり、アロイルアルキルのアリール部分は前記アリールと同義であり、置換脂環式アルキルアルキルおよび置換アロイルアルキルの置換基は前記置換アルキルの置換基と同義であり、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルおよび置換もしくは非置換のアラルキルはそれぞれ前記と同義である。

化合物(Ie)のうち、R⁹が水素原子であり、R¹⁰がCO₂C(CH₃)₃で表される化合物(Ie1)は、UCK14A₂または化合物(VIII)を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下で化合物(IX)と反応させるか、縮合剤存在下で化合物(X)あるいは化合物(XI)と反応させることにより得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、製造法3に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは重炭酸

塩が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。縮合剤としては、前述の通常のカルボン酸とアミンの縮合に用いられるものであればいずれでもよく、化合物 (X) の場合、ジメチルアミノピリジン等を 0.1～10 当量さらに加えることもでき、化合物 (XI) の場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を 1～10 当量さらに加えることもできる。化合物 (IX)、化合物 (X)、化合物 (XI)、塩基および縮合剤は通常、UCK14A₂ または化合物 (VIII) に対して 1 当量以上、好ましくは 1～200 当量用いられる。反応は通常、0～50℃ の範囲で、5 分～24 時間で終了する。

(工程 2)



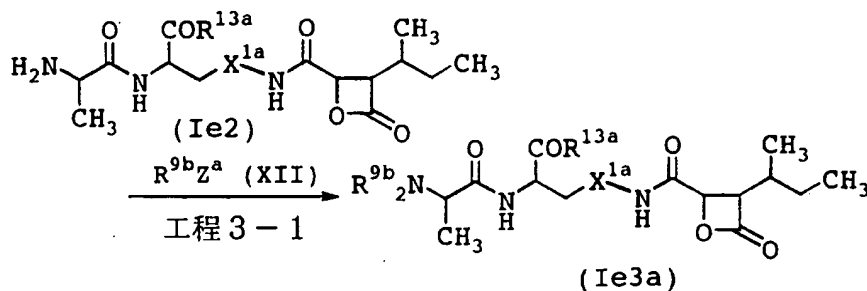
(式中、R^{13a} および X^{1a} はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (Ie) のうち、R⁹ および R¹⁰ が同時に水素原子で表される化合物 (Ie2) は、化合物 (Ie1) を溶媒中、酸存在下処理することにより得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、エーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、メタノール、エタノール等であればいずれでもよいが、好ましくはクロロホルム、ジクロロメタン等が用いられる。酸としては、例えば p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ピリジニウム p-トルエンスルホネート、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸、塩酸、硫酸等の無機酸または四塩化チタン、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等のルイス酸であればいずれでもよいが、好ましくはトリフルオロ酢酸が用いられ、通常、化合物 (Ie1) に対して 1 当量以上、好ましくは 1～10 当量用いられる。反応は通常、

0～50℃の範囲で、5分～24時間で終了する。

(工程 3-1)



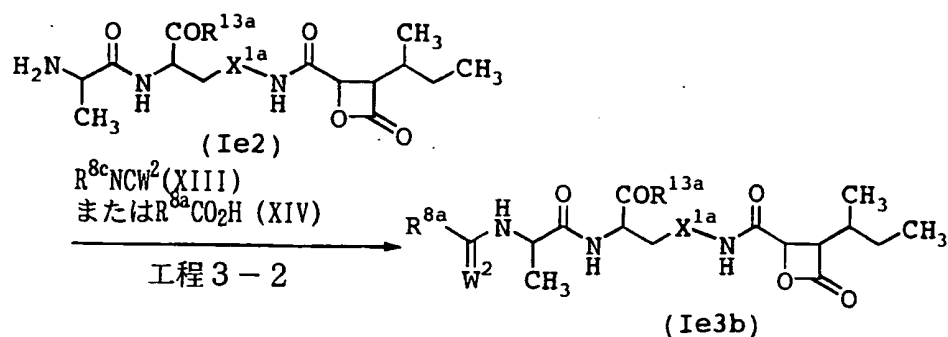
(式中、 R^{9b} は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 Z^a は前記 Z と同義であり、 R^{13a} および X^{1a} はそれぞれ前記と同義である)

R^{9b} の定義において、置換もしくは非置換のアルキルおよび置換もしくは非置換のアラルキルはそれぞれ前記と同義である。

化合物 (Ie) のうち、 R^9 および R^{10} が同一の置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物 (Ie3a) は、化合物 (Ie2) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下で化合物 (XII) と反応させることによって得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは重炭酸塩が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。化合物 (XII) および塩基は通常、化合物 (Ie2) に対して 1 当量以上、好ましくは 1～200 当量用いられる。反応は通常、0～50℃の範囲で、5分～24時間で終了する。

(工程 3-2)

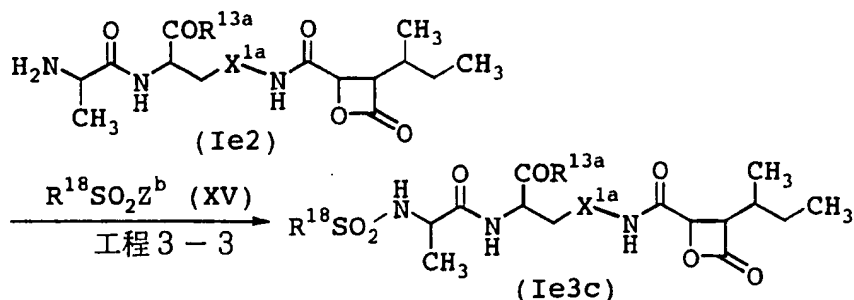


(式中、 R^{8c} は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^{8a} 、 R^{13a} 、 W^2 および X^{1a} はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (Ie) のうち、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} が CW^2R^{8a} (式中、 R^{8a} および W^2 はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (Ie3b) は化合物 (Ie2) を不活性な溶媒中、塩基存在下で、 $R^{8c}NCW^2$ (式中、 R^{8c} および W^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (XIII) と反応させるか、縮合剤存在下で、 $R^{8a}CO_2H$ (式中、 R^{8a} は前記と同義である) で表される化合物 (XIV) と反応させることによって得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。縮合剤としては、前述の通常のカルボン酸とアミンの縮合に用いられるものであればいずれでもよく、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を 1～10 当量さらに加えることもできる。化合物 (XIII)、化合物 (XIV)、塩基および縮合剤は通常、化合物 (Ie2) に対して 1 当量以上、好ましくは 1～200 当量用いられる。反応は通常、0～50℃の範囲で、5 分～24 時間で終了する。

(工程 3-3)

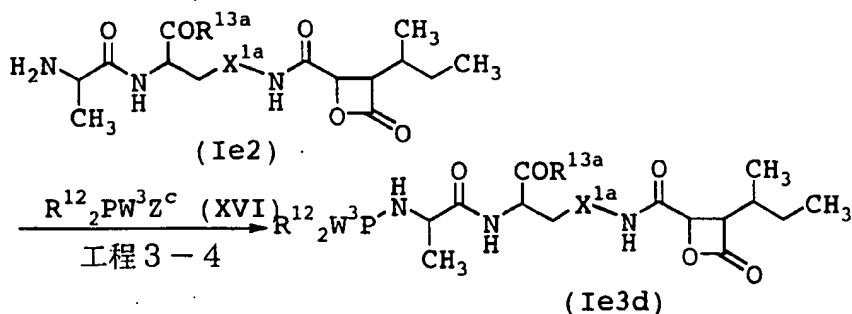


(式中、 Z^b は前記 Z と同義であり、 R^{13a} および X^{1a} はそれぞれ前記と同義であり、 R^{18} は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)

R^{18} の定義において、置換もしくは非置換のアルキルおよび置換もしくは非置換のアリールはそれぞれ前記と同義である。

化合物 (Ie) のうち、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} が SO_2R^{18} (式中、 R^{18} は前記と同義である) である化合物 (Ie3c) は化合物 (Ie2) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下で、化合物 (XV) と反応させることにより得ることもできる。反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。化合物 (XV) および塩基は通常、化合物 (Ie2) に対して 1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は通常、0~50℃の範囲で、5 分~24 時間で終了する。

(工程 3-4)



(式中、 Z^c は前記 Z と同義であり、 R^{12} 、 R^{13a} 、 X^{1a} および W^3 はそれぞれ前記

と同義である)

化合物 (Ie) のうち、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} が $PW^3R^{12}_2$ (式中、 R^{12} および W^3 はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (Ie3d) は化合物 (Ie2) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、化合物 (XVI) と反応させることにより得ることもできる。反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。化合物 (XVI) および塩基は通常、化合物 (Ie2) に対して 1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は通常、0~50℃ の範囲で、5 分~24 時間で終了する。

化合物 (I)、化合物 (II) および化合物 (III) の製造において、官能基の変換は、上記各工程の方法以外に公知の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C.ラロック (Larock) 著、(1989 年)] によっても行うことができる。

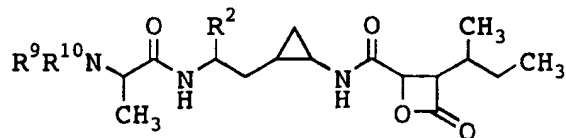
上述した製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等により単離精製することができる。



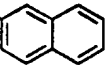
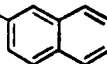
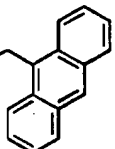
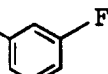


化合物 (I)、化合物 (II) および化合物 (III) の中には、ジアステレオマー等立体異性体が存在し得るものがあるが、本発明はこれらを含むすべての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

また、化合物 (I)、その薬理的に許容される塩、化合物 (II)、化合物 (III) およびそれらの塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあがるが、これらの付加物も本発明に包含される。

上記製造法によって得られる化合物 (I) の具体例を第 1 表に示す。

第1表 化合物(I)の具体例 (1)



化合物番号	R ⁹	R ¹⁰	R ²
1	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₃
2*	H	H	CO ₂ CH ₃
3	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ - 
4*	H	H	CO ₂ - 
5	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ - 
6*	H	H	CO ₂ - 
7	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ - 
8	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ - 
9	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ - 
10*	H	H	CO ₂ - 

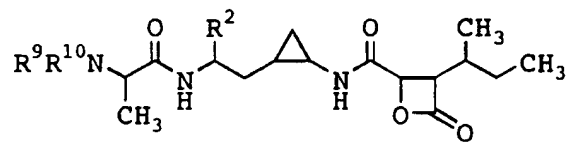
*: CF₃CO₂H 塩

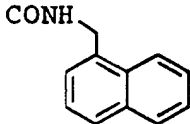
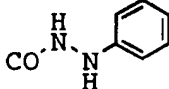
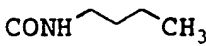
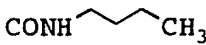
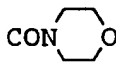
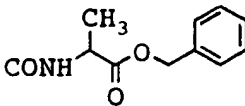
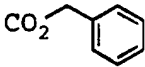
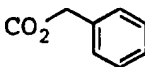
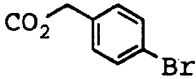
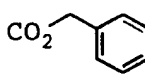
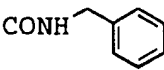
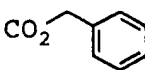
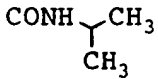
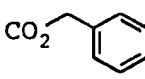
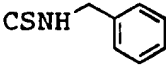
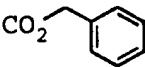
第1表 化合物(I)の具体例 (2)

化合物番号	R ⁹	R ¹⁰	R ²
11	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
12*	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
13	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ C(CH ₃) ₃
14	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁
15	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ Si(CH ₃) ₃
16	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ OH
17	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ OCH ₃
18	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ C(=O)C ₆ H ₅
19	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CONHCH ₂ C ₆ H ₅
20*	H	H	CONHCH ₂ C ₆ H ₅
21	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CONHCH ₂ C ₁₀ H ₇

*: CF₃CO₂H 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (3)



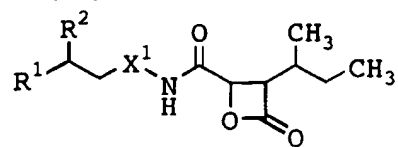
化合物番号	R ⁹	R ¹⁰	R ²
22*	H	H	
23	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	
24	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	
25*	H	H	
26	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	
27	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	
28	H		
29	H		
30	H		
31	H		
32	H		

*: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (4)

化合物番号	R ⁹	R ¹⁰	R ²
33	H		
34	H	CHO	
35	H	COCH ₃	
36	H		
37	H	CO ₂ -CH ₂ -OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	
38	H	CO ₂ -CH ₂ -OH	
39	H		
40	H	SO ₂ CH ₃	
41	H		
42			
43			

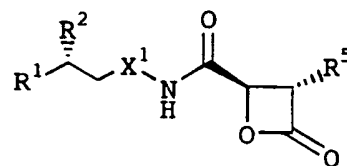
第1表 化合物(I)の具体例 (5)



化合物番号	R^1	R^2	X^1
44			
45			
46*			

*: CF_3CO_2H 塩

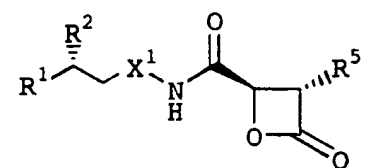
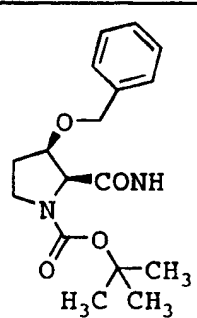
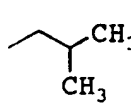
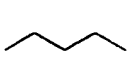
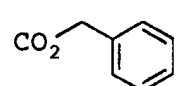
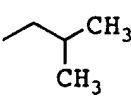
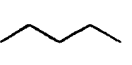
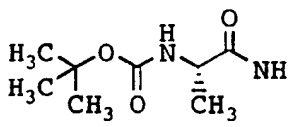
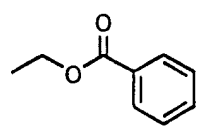
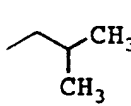
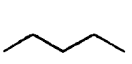
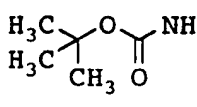
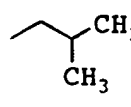
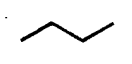
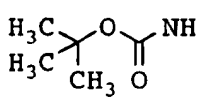
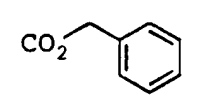
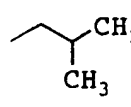
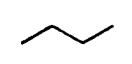
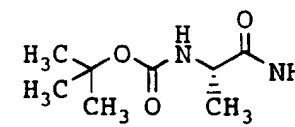
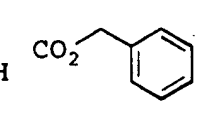
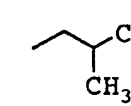
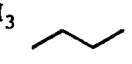
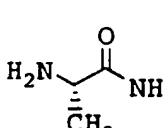
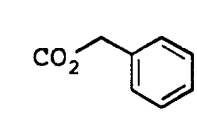
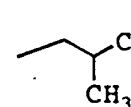
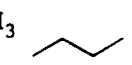
第1表 化合物(I)の具体例 (6)



化合物番号	R ¹	R ²	R ⁵	X ¹
47				結合
48				
49				
50*				
51		H		
52*	H ₂ N	H		
53		H		

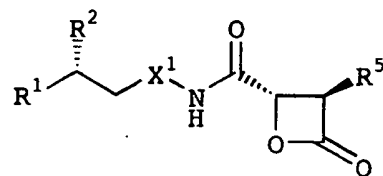
*: CF₃CO₂H 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (7)

				
化合物番号	R ¹	R ²	R ⁵	X ¹
54		H		
55	H			
56				
57		CO ₂ H		
58				
59				
60*				

*: CF₃CO₂H 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (8)



化合物番号	R ¹	R ²	R ⁵	X ¹
61				
62*	H ₂ N			
63				
64*				
65		H		
66*	H ₂ N	H		

*: CF₃CO₂H 塩

第1表 化合物 (I) の具体例 (9)

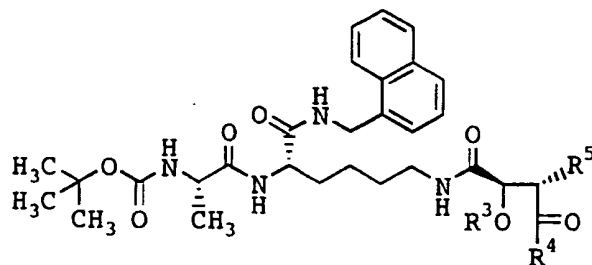
化合物番号	R ⁹	R ¹⁰	R ²	R ⁴
67	H		CO ₂ H	OCH ₃
68*	H	H		OCH ₃
69	H			S-CH ₂ -CH ₂ -OH
70*	H	H		S-CH ₂ -CH ₂ -OH

*: CF₃CO₂H 塩

第1表 化合物 (I) の具体例 (10)

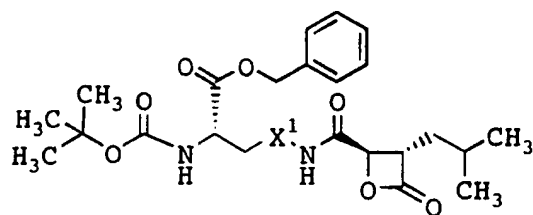
化合物番号	R ⁵
73	H
74	
75	

第1表 化合物 (I) の具体例 (11)



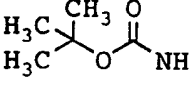
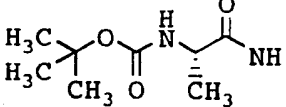
化合物番号	R ³	R ⁴	R ⁵
76	H		
77		OCH ₃	
78		OCH ₃	
79		OH	

第1表 化合物(I)の具体例 (12)



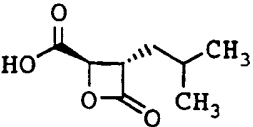
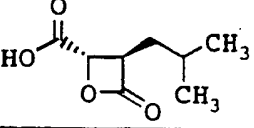
化合物番号	X^1
80	
81	
82	

第1表 化合物 (I) の具体例 (13)

化合物番号	R^1
90	
91	

次に、上記製造法によって得られる化合物 (II) の具体例を第2表に示す。

第2表 化合物 (II) の具体例

化合物番号	
71	
72	

次に、上記製造法によって得られる化合物 (III) の具体例を第3表に示す。

第3表 化合物(III)の具体例

化合物番号	
83**	
84	
85	
86	
87*	
88	
89	

* : CF₃CO₂H 塩

** : HCl 塩

次に、代表的な化合物 (I) のプロテアソーム阻害活性、WiDr 抗細胞活性および抗腫瘍活性を試験例で説明する。

試験例 1 : プロテアソーム阻害活性

プロテアソームとしては公知の方法を参考にして、HeLa S3 細胞抽出液より分子量分画した粗精製酵素溶液を使用した [Ugai S. et al., J. Biochem., 113, 754-768(1993); Orino E. et al., FEBS, 284, 206-210 (1991)]。HeLa S3 細胞 1×10^9 個を 5 ml のバッファ-A [20mM Tris(pH 7.5), 2mM ATP, 5mM MgCl_2 , 1mM ジチオトレイトール (DTT)] に分散させた後、4°C でホモゲナイズした。10 万 G で遠心分離した上澄を Centricon-500 (アミコン社製) により濃縮し、2.5ml のバッファ-B [25mM Tris \cdot HCl (pH7.5), 2mM ATP, 1mM DTT, 20% グリセロール] で希釈した。得られた高分子量画分 (分子量 > 500k) をプロテアソーム活性検出用の酵素溶液とした。プロテアソーム阻害活性を測定するための基質として Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC [Suc: スクシニル (Succinyl); AMC: アミノメチルクマリン (Aminomethylcoumarin)] (ペプチド研社製) を用いた (2mM の DMSO 溶液として保存)。反応は 96 穴マイクロタイタープレートを用い以下の方法で行った。96 μ l の反応バッファ-A [20 mM Tris \cdot HCl(pH8), 0.5 mM EDTA, 0.04% ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)] に 1 μ l の薬液溶液 (DMSO) および 2 μ l の酵素溶液を加えた後に 1 μ l の基質溶液を加え 37°C で 1 時間インキュベートした。反応液に 0.1ml の反応停止バッファ-A [0.1M Tris(pH8.9), 0.5% SDS] を加えた後に遊離したアミノメチルクマリンの蛍光強度を Ex380nm, Em460nm で測定した (1420 ARVO, Wallac 社製)。化合物を添加しない場合の蛍光強度を 100 としてプロテアソームの活性を 50% 阻害する化合物の量 (IC_{50}) を算出した。結果を第 4 表に示す。

第4表 プロテアソーム阻害活性(1)

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
UCK14A ₁	0.40
1	0.05
2	0.07
3	0.015
4	0.03
5	0.0062
6	0.038
7	0.017
8	0.014
9	0.026
10	0.046
11	0.019
12	0.051
13	0.03
14	0.018
15	0.018
16	0.052
17	0.019
18	0.012
19	0.0062
20	0.011
21	0.004
22	0.012
23	0.017
24	0.015
25	0.024
26	0.013
27	0.003
28	0.005

第4表 プロテアソーム阻害活性(2)

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
29	0.005
30	0.004
31	0.011
32	0.005
33	0.015
34	0.038
35	0.027
36	0.021
37	0.006
38	0.041
39	0.008
40	0.024
41	0.012
42	0.022
43	0.014
44	0.047
45	0.006
46	0.006
47	0.15
48	0.050
49	0.030
50	0.030
53	0.25
54	0.047
55	0.077
56	0.022
58	0.026
59	0.033
60	0.04
74	0.003
75	0.001
81	0.5
82	0.1
90	0.022
91	0.024

試験例 2 : ヒト結腸癌 WiDr 細胞に対する増殖阻害活性

96 穴マイクロタイタープレートに、10%ウシ胎児血清を含む MEM 培地で懸濁したヒト結腸癌 WiDr 細胞を 2×10^3 細胞/ウェルずつ分注し、5%炭酸ガスインキュベーター内で、37°C、24 時間、前培養を行なった。その後培地により適宜希釈した試験化合物を 50 μ l/ウェルずつ添加した。この時に各溶液の試験化合物の終濃度は最高で 100 μ M または 1 μ M となる。さらに 37°C で 72 時間、5%炭酸ガスインキュベーター内で培養した。培養が終了する 5 時間前に、終濃度が 1mg/mL となるように培養培地中に溶解した MTT [3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジメチルテトラゾリウムブロミド] を 50 μ l/ウェルずつ分注した。培養終了後、ジメチルスルホキシドを 150 μ l/ウェルずつ分注し、プレートミキサーで激しく攪拌して、MTT-ホルマザンの結晶を完全に溶解した。その後、マイクロプレートリーダーで 550nm と 630nm の吸光度の差を測定した。細胞増殖阻害活性は 50%増殖阻止濃度 (IC_{50}) で示した。結果を第 5 表に示す。

第5表 ヒト結腸癌 WiDr 細胞に対する増殖阻害活性(1)

化合物番号	IC ₅₀ (72 時間, μ M)
UCK14A ₁	>30
1	0.79
3	0.037
4	0.05
5	0.03
6	0.04
7	0.7
9	0.01
10	0.068
11	0.01
12	<0.041
13	0.49
14	0.30
15	0.20
16	0.95
17	0.18
18	0.20
19	0.19
20	0.057
21	0.52
22	<0.041
23	0.41
24	0.02

第5表 ヒト結腸癌 WiDr 細胞に対する増殖阻害活性(2)

化合物番号	IC ₅₀ (72 時間, μ M)
25	0.059
26	0.16
28	0.093
30	0.064
31	0.113
32	0.433
33	0.076
34	1.2
35	0.093
36	0.062
37	5.7
39	0.486
40	0.45
41	2.4
43	3.9
45	0.3
46	0.15
50	1.8
56	1.9
68	1.13
90	40
91	22

試験例 3 : ノードマウス移植ヒト結腸癌株 WiDr に対する抗腫瘍活性

化合物 4 をエタノールに溶解後、cremophor EL (SIGMA 社製) および生理食塩液を加えて所定濃度に調整した。この時の最終濃度はエタノール 5%、cremophor EL 7.5%、生理食塩液 87.5%となる。ヒト結腸癌株 WiDr は 2 mm 角の腫瘍片を BALB/c-nu/nu マウスの腹側部に皮下移植し、腫瘍体積[長径(a)、短径(b) : $ab^2/2$] が 25~60 mm³に達した時点で、1 群 5 匹として調製した試験化合物を腹腔内にそれぞれ 5 日間連日投与した。

試験化合物の抗腫瘍活性は、経日的に腫瘍体積を測定し、各測定日の体積(V)と試験化合物投与開始日の体積(V₀)の比を求め、T/C(%)を計算した。その結果を第 6 表に示す。

第6表 WiDr マウス固形腫瘍に対する抗腫瘍活性

化合物番号	投与量(mg/kg/日)	T/C(7日,%)
4	5.0	56
4	10.0	49

本発明により得られる化合物は、抗腫瘍剤として有用であり、そのままあるいは各種の投与形態で用いることができる。例えば、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩を注射剤として用いる場合には、希釈剤としてこの分野に常用されているもの、例えば、生理食塩水、ブドウ糖注射液、乳糖注射液、マンニット注射液等に溶解して用いるか、または日本薬局方に基づいた凍結乾燥注射剤もしくは塩化ナトリウム等と混合した粉末注射剤として用いてもよい。また、これらの注射剤にポリエチレングリコール、HCO-60（界面活性剤；日光ケミカル社製）等の補助剤、エタノールおよび／またはリポソーム、シクロデキストリン等担体を加えてもよい。これらの注射剤は、通常、静脈内投与に供せられるが、動脈内投与、腹腔内投与、胸腔内投与も可能である。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩と適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を常法により混合成形して錠剤、粒剤、粉剤、シロップ剤等とすることにより経口剤として用いることもできる。また、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩と常用される担体とを常法により混合成形して坐剤とし直腸投与も可能である。さらには、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩と常用される担体とを常法により混合して点鼻剤、点眼剤、局所用クリーム等とすることにより経皮剤として用いることもできる。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、経口的または軟膏、注射剤等として非経口的に投与可能であり、その有効用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常1日あたり、0.01～1000mg/60kg、好ましくは0.01～100mg/60kgを週1回または3週間に1回の間隔で投与するのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下の実施例および参考例で示される各化合物の物理化学的データは次の機器類によって測定した。

MS	日本電子	HX/HX110A
¹ H NMR	ブルーカー	DMX500(500MHz)
	日本電子	α 400(400MHz)
	日本電子	Lambda300(300MHz)
IR	日本分光	IR-810

以下の実施例および参考例において、化合物の物理データ中、「FABMS」は「FAB」法によるマスペクトルを、「HRFABMS」は「FAB」法による高分解能マスペクトルを示し、「calculated」は分子式に基づく理論値を、「found」は実測値を意味する。「ODS」はオクタデシル化シリカゲルを表す。

また以下の実施例および参考例において、通常の後処理とは下記の反応後処理を表す。

各工程の反応終了後、必要に応じて反応液に水、酸、緩衝液等を加え、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ジクロロエタン等の非水溶性溶媒で抽出する。抽出液は水、食塩水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。

実施例 1 化合物 1 の合成

UCK14A₂(10 mg, 0.021 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(0.20 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(0.0050 mL, 0.080 mmol)および炭酸カリウム(5.0 mg, 0.036 mmol)を加え、25℃で 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0~100/1 で溶出)で精製し、化合物 1(9.5 mg, 収率 92%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.99(br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57(br s, 1H), 5.36(br d, J=7.1 Hz, 1H), 4.91(ddd, J=4.4, 4.6, 8.0 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.7 Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.56(dd, J=4.6, 7.3 Hz, 1H), 2.51(m, 1H), 2.44(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.66(m, 1H), 1.39-1.48(m, 12H), 1.34(m, 1H),

1.15(m, 1H), 1.08(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.68-0.83(m, 2H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z: 484(M+H)⁺ calculated for C₂₃H₃₇N₃O₈=483

実施例 2 化合物 2 の合成

化合物 1(2.5 mg, 0.051 mmol)をジクロロメタン(0.20 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.05 mL, 0.67 mmol)を加え、25°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮後、ODS カラムクロマトグラフィー(水/メタノール=0/100~100/0で溶出)で精製し、化合物 2(2.0 mg, 収率 80%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.67(d, J=9.3 Hz, 1H), 6.74(br s, 1H), 4.89(m, 1H), 4.67(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.20(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.55(dd, J=4.7, 7.6 Hz, 1H), 2.54(br s, 1H), 2.46(br d, J=14.9 Hz, 1H), 1.99(m, 1H), 1.57-1.68(m, 5H), 1.33(m, 1H), 1.07(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.79(m, 1H), 0.70(m, 1H), 0.63(m, 1H)

FABMS m/z: 384(M+H)⁺ calculated for C₁₈H₂₉N₃O₆=383

実施例 3 化合物 3 の合成

UCK14A₂(9.6 mg, 0.021 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.24 mL)に溶解し、臭化ベンジル(0.011 mL, 0.092 mmol)および炭酸カリウム(6.0 mg, 0.043 mmol)を加え、25°Cで1.5時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で展開)で精製し、化合物 3(4.6 mg, 収率 40%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.04(br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 6.52(br s, 1H), 5.36(br d, J=6.4 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.96(m, 1H), 4.60(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.74(dd, J=4.6, 7.4 Hz, 1H), 2.49(m, 1H), 2.47(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.38(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.13(m, 1H), 1.06(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.94(d, J=7.4 Hz, 3H), 0.83(m, 1H), 0.73(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 560(M+H)⁺ calculated for C₂₉H₄₁N₃O₈=559

実施例 4 化合物 4 の合成

実施例 3 で得られる化合物 3(5.4 mg, 0.096 mmol)をジクロロメタン(0.54 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.12 mL, 1.6 mmol)を加え、25°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮後、ODS カラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル=100/0~0/100 で溶出)で精製し、化合物 4(5.6 mg, 収率 100%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ ppm: 9.59(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 6.71(br s, 1H), 5.14(s, 2H), 4.92(m, 1H), 4.63(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.43(dd, $J=4.6, 7.4$ Hz, 1H), 2.52(m, 1H), 2.46(br d, $J=15.6$ Hz, 1H), 1.96(m, 1H), 1.61(m, 1H), 1.53(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.11(m, 1H), 1.03(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.93(d, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.91(m, 1H), 0.73(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z : 460($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6=459$

実施例 5 化合物 5 の合成

実施例 3 と同様に、UCK14A₂(32 mg, 0.069 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(3.2 mL)、2-(ブロモメチル)ナフタレン(69 mg, 0.031 mmol)および炭酸カリウム(20 mg, 12 mmol)から化合物 5(29 mg, 収率 69%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ ppm: 9.12(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.77-7.88(m, 4H), 7.50(m, 2H), 7.42(dd, $J=1.7, 8.4$ Hz, 1H), 6.63(br s, 1H), 5.39(br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.34(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 5.29(d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.99(ddd, $J=4.2, 4.4, 8.6$ Hz, 1H), 4.58(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 3.39(dd, $J=4.6, 7.4$ Hz, 1H), 2.43-2.56(m, 2H), 1.73-1.97(m, 2H), 1.54(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.38(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.26(m, 1H), 1.00(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.87(t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.60-0.87(m, 2H), 0.57(m, 1H)

FABMS m/z : 610($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8=609$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8(\text{M}+\text{H})^+$ 610.3128 found 610.3129

実施例 6 化合物 6 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 5 で得られる化合物 5(12 mg, 0.020 mmol)、ジクロロメタン(1.2 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.24 mL, 3.1 mmol)から化合物

6(10 mg, 収率 99%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.59(br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.70-7.91(m, 4H), 7.43-7.56(m, 2H), 7.38(dd, $J=1.4$, 8.4 Hz, 1H), 6.77(br s, 1H), 5.31(d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.26(d, $J=14.7$ Hz, 1H), 4.94(m, 1H), 4.59(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.15(m, 1H), 3.34(dd, $J=4.4$, 7.3 Hz, 1H), 2.38-2.60(m, 2H), 1.82(m, 1H), 1.40-1.65(m, 2H), 1.27(d, $J=9.0$ Hz, 3H), 1.18(m, 1H), 0.95(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.84(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.50-0.74(m, 2H)

FABMS m/z : 510($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6=509$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6(M+H)^+$ 510.2605 found 510.2624

実施例 7 化合物 7 の合成

UCK14A₂(49 mg, 0.10 mmol)をアセトニトリル(4.9 mL)に溶解し、9-(クロロメチル)アントラセン(0.12 g, 0.52 mmol)および炭酸カリウム(29 mg, 0.21 mmol)を加え、25°Cで 7.5 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で展開)で精製し、粗精製物(24 mg)を得た。これをさらに分取用高速液体クロマトグラフィー(HPLC)(ODS カラム, アセトニトリル/水=80/20で溶出)で精製し、化合物 7(16 mg, 収率 23%)を得た。

IR(KBr): 3244, 2970, 2930, 1836, 1708, 1656, 1529, 1492, 1451, 1383, 1366, 1246, 1167, 1098, 958, 913, 886, 734 cm^{-1}

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.02(br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.28(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.02(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.46-7.59(m, 4H), 6.40(br s, 1H), 6.23(d, $J=12.4$ Hz, 1H), 6.13(d, $J=12.7$ Hz, 1H), 5.31(br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.93(ddd, $J=4.1$, 4.7, 8.8 Hz, 1H), 4.45(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 2.86(dd, $J=5.1$, 5.9 Hz, 1H), 2.32-2.43(m, 2H), 1.89(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.40(s, 9H), 1.22-1.45(m, 2H), 1.13(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.93(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.81(t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.57(m, 1H), 0.41-0.49(m, 2H)

FABMS m/z : 660($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8=659$

HRFABMS calculated for $C_{37}H_{46}N_3O_8(M+H)^+$ 660.3285 found 660.3281

実施例 8 化合物 8 の合成

UCK14A₂(49 mg, 0.11 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(4.9 mL)に溶解し、3-フルオロベンジルブロミド(0.065 mL, 0.53 mmol)および炭酸カリウム(29 mg, 0.21 mmol)を加え、25℃で 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 で溶出)で精製し、化合物 8(48 mg, 収率 78%)を得た。

1H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.17(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 6.98-7.16(m, 3H), 6.75(br s, 1H), 5.39(br d, J=7.7 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.98(ddd, J=4.6, 4.6, 9.2 Hz, 1H), 4.62(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 3.50(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.50(m, 2H), 1.86-2.07(m, 2H), 1.63(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.39(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.28(m, 1H), 1.05(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.91(m, 3H), 0.78(m, 1H), 0.68(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 578(M+H)⁺ calculated for $C_{29}H_{40}N_3O_8F=577$

HRFABMS calculated for $C_{29}H_{41}N_3O_8F(M+H)^+$ 578.2878 found 578.2886

実施例 9 化合物 9 の合成

UCK14A₂(50 mg, 0.11 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)に溶解し、アリルブロミド(0.041 mL, 0.47 mmol)および炭酸カリウム(31 mg, 0.22 mmol)を加え、25℃で 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2 で溶出)で精製し、粗精製物(41 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=55/45 で溶出)で精製し、化合物 9(35 mg, 収率 63%)を得た。

1H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.10(br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.70(br s, 1H), 5.89(ddd, J=5.7, 10.7, 16.2 Hz, 1H), 5.40(br d, J=7.9 Hz, 1H), 5.32(dd, J=1.4, 17.2 Hz, 1H), 5.23(dd, J=1.3, 10.4 Hz, 1H), 4.94(ddd, J=4.2, 4.6, 8.8 Hz, 1H), 4.63(m, 3H), 4.40(m, 1H), 3.54(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.43-2.56(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.24-1.39(m, 5H), 1.08(d, J=6.1 Hz,

3H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.68-0.85(m, 2H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z: 510(M+H)⁺ calculated for C₂₅H₃₉N₃O₈=509

HRFABMS calculated for C₂₅H₄₀N₃O₈(M+H)⁺ 510.2815 found 510.2833

実施例 10 化合物 10 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 9 で得られる化合物 9(18 mg, 0.035 mmol)、ジクロロメタン(1.8 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.35 mL, 4.6 mmol)から化合物 10(18 mg, 収率 100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.67(br d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90(br s, 1H), 5.88(ddd, J=5.5, 10.5, 17.1 Hz, 1H), 5.32(dd, J=1.3, 17.1 Hz, 1H), 5.23(dd, J=1.3, 10.5 Hz, 1H), 4.89(m, 1H), 4.68(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.62(d, J=4.8 Hz, 2H), 4.18(m, 1H), 3.52(dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.47(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.58(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.23-1.49(m, 2H), 1.07(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.62(m, 1H)

FABMS m/z: 410(M+H)⁺ calculated for C₂₀H₃₁N₃O₆=409

HRFABMS calculated for C₂₀H₃₂N₃O₆(M+H)⁺ 410.2291 found 410.2304

実施例 11 化合物 11 の合成

UCK14A₂(50 mg, 0.11 mmol)をジクロロメタン(5.0 mL)に溶解し、n-ブチルアルコール(0.015 mL, 0.16 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(22 mg, 0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(25 mg, 0.21 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(2.6 mg, 0.021 mmol)を加え、25℃で1.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2で溶出)で精製し、粗精製物(31 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=60/40で溶出)で精製し、化合物 11(9.3 mg, 収率 9.8%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.02(br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.61(br s, 1H), 5.40(br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.40(m, 1H), 4.12(d, J=6.2 Hz, 2H), 3.55(m, 1H), 2.41-2.54(m, 3H), 2.00(m, 1H), 1.55-

1.75(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.42(d, J=7.4 Hz, 3H), 1.23-1.40(m, 5H), 1.09(d, J=6.6 Hz, 1H), 0.84-1.00(m, 8H), 0.61(m, 1H), 0.57(m, 1H)

FABMS m/z: 526(M+H)⁺ calculated for C₂₆H₄₃N₃O₈=525

HRFABMS calculated for C₂₆H₄₄N₃O₈(M+H)⁺ 526.3128 found 526.3118

実施例 12 化合物 12 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 11 で得られる化合物 11(25 mg, 0.048 mmol)、ジクロロメタン(2.5 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.51 mL, 6.6 mmol)から化合物 12(27 mg, 収率 100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.60(br d, J=9.5 Hz, 1H), 6.86(br s, 1H), 4.86(m, 1H), 4.69(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.18(m, 1H), 4.12(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.53(dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.41(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.55-1.71(m, 5H), 1.24-1.44(m, 4H), 1.14(m, 1H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.92(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.67-0.84(m, 5H), 0.62(m, 1H)

FABMS m/z: 426(M+H)⁺ calculated for C₂₁H₃₅N₃O₆=425

HRFABMS calculated for C₂₁H₃₆N₃O₆(M+H)⁺ 426.2605 found 426.2624

実施例 13 化合物 13 の合成

UCK14A₂(30 mg, 0.064 mmol)をジクロロメタン(0.90 mL)およびシクロヘキサン(1.8 mL)に溶解し、tert-ブチル 2,2,2 トリクロロアセトイミデート(0.11 mL, 0.064 mmol)およびボロントリフルオリドジエチルエーテレート(0.0079 mL, 0.064 mmol)を加え、25°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2 で溶出)で精製し、粗精製物(20 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=60/40 で溶出)で精製し、化合物 13(18 mg, 収率 54%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.88(br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.63(br s, 1H), 5.42(br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.78(m, 1H), 4.63(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.35(m, 1H), 3.52(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.38-2.53(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.61-1.75(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.39-1.44(m, 12H), 1.33(m, 1H), 1.08(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t,

J=7.3 Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.77(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 526(M+H)⁺ calculated for C₂₆H₄₃N₃O₈=525

HRFABMS calculated for C₂₆H₄₄N₃O₈(M+H)⁺ 526.3128 found 526.3098

実施例 14 化合物 14 の合成

実施例 11 と同様に、UCK14A₂(47 mg, 0.099 mmol)、ジクロロメタン(4.7 mL)、シクロヘキシルメタノール(0.024 mL, 0.20 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(41 mg, 0.20 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(47 mg, 0.40 mmol)および 4-ジメチルアミノピリジン(4.8 mg, 0.040 mmol)から化合物 14(15 mg, 収率 26%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.02(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.63(br s, 1H), 5.40(br d, J=7.7Hz, 1H), 4.90(m, 1H), 4.62(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.93(d, J=6.2 Hz, 2H), 3.54(dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 2.41-2.54(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.55-1.77(m, 7H), 1.39-1.45(m, 12H), 1.15-1.38(m, 7H), 1.08(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.77(m, 1H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z: 566(M+H)⁺ calculated for C₂₉H₄₇N₃O₈=565

HRFABMS calculated for C₂₉H₄₈N₃O₈(M+H)⁺ 566.3442 found 566.3453

実施例 15 化合物 15 の合成

実施例 11 と同様に、UCK14A₂(49 mg, 0.11 mmol)、ジクロロメタン(4.9 mL)、2-(トリメチルシリル)エタノール(0.015 mL, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(22 mg, 0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(25 mg, 0.21 mmol)および 4-ジメチルアミノピリジン(2.6 mg, 0.021 mmol)から化合物 15(15 mg, 収率 25%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.98(br d, J=9.0 Hz, 1H), 6.62(br s, 1H), 5.39(br d, J=8.1 Hz, 1H), 4.85(ddd, J=4.3, 4.5, 8.8 Hz, 1H), 4.62(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 4.12-4.37(m, 2H), 3.55(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.38-2.54(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.58-1.75(m, 2H), 1.38-1.47(m, 12H), 1.33(m, 1H), 1.08(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.98(t, J=8.7 Hz, 2H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.71-0.86(m, 2H),

0.60(m, 1H), 0.04(s, 9H)

FABMS m/z: 570(M+H)⁺ calculated for C₂₇H₄₇N₃O₈Si=569

HRFABMS calculated for C₂₇H₄₈N₃O₈Si(M+H)⁺ 570.3211 found 570.3216

実施例 16 化合物 16 の合成

実施例 9 と同様に、UCK14A₂(43 mg, 0.091 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(4.3 mL)、2-ヨードエタノール(0.035 mL, 0.46 mmol)および炭酸カリウム(25 mg, 0.18 mmol)から化合物 16(24 mg, 収率 51%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.02(br d, J=8.6 Hz, 1H), 6.80(br s, 1H), 5.33(br d, J=7.8 Hz, 1H), 4.96(ddd, J=4.0, 4.6, 8.6 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.40(ddd, J=2.9, 6.6, 11.4 Hz, 1H), 4.32(m, 1H), 4.12(ddd, J=2.9, 5.5, 11.7 Hz, 1H), 3.68-3.86(m, 2H), 3.62(dd, J=4.4, 7.5 Hz, 1H), 2.57(m, 1H), 2.48(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.39-1.48(m, 12H), 1.23-1.37(m, 2H), 1.09(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.71(m, 1H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z: 514(M+H)⁺ calculated for C₂₄H₃₉N₃O₉=513

HRFABMS calculated for C₂₄H₄₀N₃O₉(M+H)⁺ 514.2764 found 514.2767

実施例 17 化合物 17 の合成

実施例 9 と同様に、UCK14A₂(51 mg, 0.11 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(5.1 mL)、ブロモメチルメチルエーテル(0.044 mL, 0.54 mmol)および炭酸カリウム(30 mg, 0.22 mmol)から化合物 17(15 mg, 収率 27%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.12(br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.65(br s, 1H), 5.38(br d, J=7.5 Hz, 1H), 5.30(d, J=5.9 Hz, 1H), 5.24(d, J=5.9 Hz, 1H), 4.95(ddd, J=4.2, 4.6, 8.8 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.40(m, 1H), 3.55(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 3.37(s, 3H), 2.45-2.58(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.58-1.77(m, 2H), 1.40-1.48(m, 12H), 1.32(m, 1H), 1.07(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.74-0.85(m, 2H), 0.62(m, 1H)

FABMS m/z: 514(M+H)⁺ calculated for C₂₄H₃₉N₃O₉=513

HRFABMS calculated for $C_{24}H_{40}N_3O_9(M+H)^+$ 514.2765 found 514.2759

実施例 18 化合物 18 の合成

実施例 9 と同様に、UCK14A₂(46 mg, 0.098 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(4.6 mL)、2-ブロモアセトフェノン(98 mg, 0.49 mmol)および炭酸カリウム(27 mg, 0.20 mmol)から化合物 18(28 mg, 収率 49%)を得た。

1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ ppm: 9.46(br d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.87(m, 2H), 7.62(m, 1H), 7.50(m, 2H), 6.67(br s, 1H), 5.43(br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 5.09(m, 1H), 4.62(d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.47(m, 1H), 3.66(dd, $J=4.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.56-2.74(m, 2H), 1.89(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.55(m, 1H), 1.38-1.47(m, 12H), 1.19(m, 1H), 0.99(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.85-0.96(m, 2H), 0.79(d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.65(m, 1H)

FABMS m/z : 588($M+H$)⁺ calculated for $C_{30}H_{41}N_3O_9=587$

実施例 19 化合物 19 の合成

UCK14A₂(52 mg, 0.11 mmol)をジクロロメタン(5.2 mL)に溶解し、ベンジルアミン(0.012 mL, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(23 mg, 0.11 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(26 mg, 0.22 mmol)を加え、25°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3 で溶出)で精製し、粗精製物(67 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=50/50 で溶出)で精製し、化合物 19(31 mg, 収率 50%)を得た。

1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ ppm: 9.14(br d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.18-7.45(m, 5H), 6.90(m, 1H), 6.77(br s, 1H), 5.29(br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.83(m, 1H), 4.56(d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.50(dd, $J=4.6, 14.9$ Hz, 1H), 4.36(dd, $J=5.5, 15.0$ Hz, 1H), 4.31(m, 1H), 3.33(dd, $J=4.6, 7.5$ Hz, 1H), 2.61(m, 1H), 2.41(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.57(m, 1H), 1.42(s, 9H), 1.34(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.27(m, 1H), 1.01(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.90(d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.87(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 559(M+H)⁺ calculated for C₂₉H₄₂N₄O₇=558

HRFABMS calculated for C₂₉H₄₃N₄O₇(M+H)⁺ 559.3132 found 559.3149

実施例 20 化合物 20 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 19 で得られる化合物 19(18 mg, 0.033 mmol)、ジクロロメタン(1.8 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.36 mL, 4.7 mmol)から化合物 20(16 mg, 収率 85%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.51(br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25-7.38(m, 6H), 7.02(br s, 1H), 4.74(m, 1H), 4.58(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.37-4.43(m, 2H), 4.17(m, 1H), 3.40(dd, J=4.6, 7.9 Hz, 1H), 2.43(m, 1H), 2.28(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.44-1.63(m, 5H), 1.28(m, 1H), 0.98(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.90(m, 1H), 0.89(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.75(m, 1H), 0.56(m, 1H)

FABMS m/z: 459(M+H)⁺ calculated for C₂₄H₃₄N₄O₆=458

実施例 21 化合物 21 の合成

実施例 19 と同様に、UCK14A₂(49 mg, 0.11 mmol)、ジクロロメタン(4.9 mL)、1-ナフタレンメチルアミン(0.015 mL, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(22 mg, 0.11 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(25 mg, 0.21 mmol)から化合物 21(38 mg, 収率 60%)を得た。

IR(KBr): 3272, 3054, 2974, 2936, 1835, 1650, 1513, 1454, 1367, 1249, 1166, 1100, 1021, 914, 887, 778, 668 cm⁻¹

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.07(br s, 1H), 7.97(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.48(m, 2H), 7.40(m, 2H), 6.84(br s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.25(br d, J=6.4 Hz, 1H), 5.04(dd, J=6.5, 14.7 Hz, 1H), 4.82(m, 1H), 4.74(dd, J=4.8, 14.5 Hz, 1H), 4.36(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.27(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.40(s, 9H), 1.24-1.37(m, 2H), 1.20(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.78-0.85(m, 4H), 0.73(m, 1H), 0.55(m, 1H)

FABMS m/z: 609(M+H)⁺ calculated for C₃₃H₄₄N₄O₇=608

HRFABMS calculated for $C_{33}H_{45}N_4O_7(M+H)^+$ 609.3288 found 609.3306

実施例 22 化合物 22 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 21 で得られる化合物 21(28 mg, 0.046 mmol)、ジクロロメタン(2.8 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.57 mL, 7.3 mmol)から化合物 22(25 mg, 収率 86%)を得た。

1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ ppm: 9.45(br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.76-7.90(m, 2H), 7.71(m, 1H), 7.37-7.47(m, 2H), 7.27-7.35(m, 2H), 7.23(m, 1H), 6.90(br s, 1H), 4.62-4.85(m, 3H), 4.41(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.06(dd, $J=4.4$, 7.3 Hz, 1H), 2.18-2.35(m, 2H), 1.77(m, 1H), 1.23-1.48(m, 5H), 1.11(m, 1H), 0.93(m, 1H), 0.88(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.80(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.66(m, 1H), 0.45(m, 1H)

FABMS m/z : 509($M+H$) $^+$ calculated for $C_{28}H_{36}N_4O_5=508$

HRFABMS calculated for $C_{28}H_{37}N_4O_5(M+H)^+$ 509.2764 found 509.2780

実施例 23 化合物 23 の合成

UCK14A₂(30 mg, 0.063 mmol)をジクロロメタン(3.0 mL)に溶解し、フェニルヒドラジン(0.0062 mL, 0.063 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(13 mg, 0.063 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(15 mg, 0.13 mmol)を加え、25°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(n -ヘキサン/酢酸エチル=1/3 で展開)で精製し、粗精製物(25 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=50/50 で溶出)で精製し、化合物 23(22 mg, 収率 62%)を得た。

1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ ppm: 9.19(br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.52(br s, 1H), 7.14-7.23(m, 2H), 6.74-6.91(m, 4H), 6.16(br d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.32(br d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.90(m, 1H), 4.62(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 3.55(dd, $J=4.6$, 7.9 Hz, 1H), 2.44-2.58(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.84(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.40-1.46(m, 12H), 1.26(m, 1H), 1.03(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.70(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 560(M+H)⁺ calculated for C₂₈H₄₁N₅O₇=559

HRFABMS calculated for C₂₈H₄₂N₅O₇(M+H)⁺ 560.3084 found 560.3094

実施例 24 化合物 24 の合成

実施例 19 と同様に、UCK14A₂(21 mg, 0.044 mmol)、ジクロロメタン(2.1 mL)、*n*-ブチルアミン(0.0044 mL, 0.044 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(9.1 mg, 0.044 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(10 mg, 0.088 mmol)から化合物 24(21 mg, 収率 89%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.10(br d, J=7.1 Hz, 1H), 6.81(br s, 1H), 6.48(m, 1H), 5.32(br d, J=6.2 Hz, 1H), 4.75(m, 1H), 4.62(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.33(m, 1H), 3.52(dd, J=4.4, 7.7 Hz, 1H), 3.22(dd, J=7.0, 12.8 Hz, 1H), 3.21(dd, J=6.6, 12.3 Hz, 1H), 2.58(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.39-1.55(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.41(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.23-1.39(m, 5H), 1.07(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84-1.01(m, 7H), 0.80(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 525(M+H)⁺ calculated for C₂₆H₄₄N₄O₇=524

HRFABMS calculated for C₂₆H₄₅N₄O₇(M+H)⁺ 525.3288 found 525.3268

実施例 25 化合物 25 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 24 で得られる化合物 24(24 mg, 0.046 mmol)、ジクロロメタン(2.4 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.48 mL, 6.3 mmol)から化合物 25(23 mg, 収率 92%)を得た。

¹H NMR(CD₃CN, 300MHz) δ ppm: 9.10(m, 1H), 7.50(s, 1H), 6.70(br s, 1H), 4.70(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.55(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.65(dd, J=4.4, 8.2 Hz, 1H), 3.07-3.20(m, 3H), 2.49(m, 1H), 2.26(m, 1H), 1.85-1.98(m, 6H), 1.52(m, 2H), 1.23-1.46(m, 4H), 1.01(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.79-0.96(m, 6H), 0.54(m, 1H)

FABMS m/z: 425(M+H)⁺ calculated for C₂₁H₃₆N₄O₅=424

HRFABMS calculated for C₂₁H₃₇N₄O₅(M+H)⁺ 425.2782 found 425.2764

実施例 26 化合物 26 の合成

UCK14A₂(40 mg, 0.085 mmol)をジクロロメタン(4.0 mL)に溶解し、モルフ

オリン(0.0074 mL, 0.085 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(18 mg, 0.085 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(20 mg, 0.17 mmol)を加え、25℃で 2.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/5~1/10 で溶出)で精製し、化合物 26(12 mg, 収率 26%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.53(br d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.65(br s, 1H), 5.33(br d, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.07(ddd, $J=4.4, 4.6, 9.0$ Hz, 1H), 4.61(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.32(m, 1H), 3.40-3.77(m, 9H), 2.50(m, 1H), 1.90-2.09(m, 2H), 1.61-1.82(m, 2H), 1.43(m, 9H), 1.38(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.31(m, 1H), 1.09(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.96(t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z : 539($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8=538$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_8(\text{M}+\text{H})^+$ 539.3081 found 539.3067

実施例 27 化合物 27 の合成

実施例 19 と同様に、UCK14A₂(46 mg, 0.098 mmol)、ジクロロメタン(4.6 mL)、L-アラニンベンジルエステル(21 mg, 0.12 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(24 mg, 0.12 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(27 mg, 0.23 mmol)から化合物 27(20 mg, 収率 32%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.00(br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.30-7.41(m, 5H), 7.20(m, 1H), 6.67(br s, 1H), 5.30(br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.18(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.13(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.87(m, 1H), 4.61(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.57(m, 1H), 4.34(m, 1H), 3.48(dd, $J=4.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.46-2.59(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.58-1.72(m, 2H), 1.40-1.48(m, 12H), 1.38(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.28(m, 1H), 1.05(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.98(m, 1H), 0.92(d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.76(m, 1H), 0.56(m, 1H)

FABMS m/z : 631($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9=630$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_9(\text{M}+\text{H})^+$ 631.3344 found 631.3358

実施例 28 化合物 28 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)をテトラヒドロフラン(1.0 mL)および水(1.0 mL)に溶解し、ベンジルククロホルメート(20 mg, 0.14 mmol)および炭酸水素ナトリウム(12 mg, 0.14 mmol)を加え、0°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 で溶出)で精製し、化合物 28(20 mg, 収率 95%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.13(br d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.23-7.42(m, 10H), 6.58(br s, 1H), 5.68(br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 5.09(s, 2H), 4.97(m, 1H), 4.60(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.47(m, 1H), 3.45(dd, $J=4.4$, 7.5 Hz, 1H), 2.42-2.55(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.54-1.72(m, 2H), 1.41(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.04(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.94(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.72(m, 1H), 0.57(m, 1H)

FABMS m/z : 594($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8=593$

実施例 29 化合物 29 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(40 mg, 0.070 mmol)をテトラヒドロフラン(2.0 mL)および水(2.0 mL)に溶解し、4-ブロモベンジルククロホルメート(120 mg, 0.35 mmol)および炭酸水素ナトリウム(29 mg, 0.35 mmol)を加え、0°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 で溶出)で精製し、化合物 29(39 mg, 収率 83%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.13(br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.29-7.37(m, 5H), 7.17-7.24(m, 2H), 6.59(br s, 1H), 5.72(br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 5.02(s, 2H), 4.96(m, 1H), 4.60(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.44(m, 1H), 3.45(dd, $J=4.5$, 7.5 Hz, 1H), 2.42-2.55(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.40(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.04(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.93(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.93(m, 1H), 0.53-0.68(m, 2H)

FABMS m/z : 672($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_8^{79}\text{Br}=671$

実施例 30 化合物 30 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)を N,N-ジメチルホルムア

ミド(2.0 mL)に溶解し、ベンジルイソシアネート(0.017 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(9.7 mL, 0.070 mmol)を加え、0°Cで0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3で溶出)で精製し、化合物 30(19 mg, 収率 92%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.12(br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.14-7.40(m, 10H), 6.65(br s, 1H), 5.98(m, 1H), 5.55(m, 1H), 5.15(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.09(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.74(m, 1H), 4.61(m, 1H), 4.58(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.32(d, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.46(dd, $J=4.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.49(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.94(m, 1H), 1.61(m, 1H), 1.38(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.19-1.35(m, 2H), 1.03(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.93(t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.90(m, 1H), 0.69(m, 1H), 0.50(m, 1H)
FABMS m/z : 593($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7=592$

実施例 31 化合物 31 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、イソプロピルイソシアネート(0.014 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0097 mL, 0.070 mmol)から化合物 31(16 mg, 収率 86%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.00(br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33(s, 5H), 6.73(br s, 1H), 5.51(m, 1H), 5.15(s, 2H), 4.92(ddd, $J=4.2, 4.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.62(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.57(dq, $J=7.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.81(dq, $J=6.2, 12.8$ Hz, 1H), 3.51(dd, $J=4.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.40(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.64(m, 1H), 1.36(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.02-1.15(m, 9H), 0.95(t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.74(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z : 545($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7=544$

実施例 32 化合物 32 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、ベンジルイソチオシアネート(0.019 mL, 0.14

mmol)およびトリエチルアミン(0.0097 mL, 0.070 mmol)から化合物 32(16 mg, 収率 75%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.57(br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.63(br s, 1H), 7.29-7.38(m, 10H), 6.58(br s, 1H), 6.55(br s, 1H), 5.13(s, 2H), 5.07(m, 1H), 4.74(m, 1H), 4.62(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.51(d, $J=14.7$ Hz, 1H), 4.49(d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.48(dd, $J=4.6, 7.5$ Hz, 1H), 2.53(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.55-1.75(m, 2H), 1.43(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.05(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.94(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.55-0.78(m, 2H), 0.48(m, 1H)

FABMS m/z : 609($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}=608$

実施例 33 化合物 33 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.034 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、無水安息香酸(31 mg, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0095 mL, 0.068 mmol)から化合物 33(20 mg, 定量的)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.35(br d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.30-7.52(m, 8H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.18(br d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.70(br s, 1H), 5.18(s, 1H), 5.00(m, 1H), 4.88(m, 1H), 4.63(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.48(dd, $J=4.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.47-2.58(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.52(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.22-1.38(m, 2H), 1.06(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.95(t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.75(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z : 564($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7=563$

実施例 34 化合物 34 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)をギ酸(2.0 mL)に溶解し、無水酢酸(0.67 mL, 7.1 mmol)を加え、40°Cで2時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/5 で溶出)で精製し、化合物 34(15 mg, 収率 88%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.22(br d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.34(s, 5H), 6.60-6.69(m, 2H), 5.16(s, 2H), 4.97(ddd, $J=4.4, 4.6, 9.0$ Hz, 1H),

4.74(dq, J=7.0, 7.0 Hz, 1H), 4.64(d, J=4.6 Hz, 1H), 3.37(dd, J=4.4, 7.5 Hz, 1H), 2.45-2.56(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.44(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.35(m, 1H), 1.07(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.77(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 488(M+H)⁺ calculated for C₂₅H₃₃N₃O₇=487

実施例 35 化合物 35 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、無水酢酸(0.013 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0098 mL, 0.070 mmol)から化合物 35(18 mg, 定量的)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.14(br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.34(m, 5H), 6.68(br s, 1H), 6.47(br d, J=7.2 Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 4.97(m, 1H), 4.63(m, 1H), 4.62(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.48(dd, J=4.4, 7.3 Hz, 1H), 2.45-2.54(m, 2H), 1.98(s, 3H), 1.96(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.40(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.23-1.48(m, 2H), 1.07(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.74(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 502(M+H)⁺ calculated for C₂₆H₃₅N₃O₇=501

実施例 36 化合物 36 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(25 mg, 0.044 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(2.5 mL)に溶解し、2-ピラジンカルボン酸(11 mg, 0.087 mmol)、塩酸・1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド(17 mg, 0.087 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(20 mg, 0.17 mmol)を加え、0°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3 で溶出)で精製し、化合物 36(18 mg, 収率 71%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.38(br d, J=9.5 Hz, 1H), 9.35(d, J=1.2 Hz, 1H), 8.73(d, J=2.6 Hz, 1H), 8.55(dd, J=1.6, 2.5 Hz, 1H), 8.51(br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35(s, 5H), 6.64(br s, 1H), 5.80(s, 2H), 5.01(m, 1H), 4.88(m, 1H), 4.65(d,

J=4.6 Hz, 1H), 3.48(dd, J=4.6, 7.6 Hz, 1H), 2.48-2.57(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.59-1.73(m, 2H), 1.55(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.34(m, 1H), 1.08(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.76(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 565(M+H)⁺ calculated for C₂₉H₃₅N₅O₇=564

実施例 37 化合物 37 の合成

実施例 36 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(25 mg, 0.044 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.5 mL)、3-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピオン酸(11 mg, 0.087 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(17 mg, 0.087 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(20 mg, 0.17 mmol)から化合物 37(16 mg, 収率 56%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.27(br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.47(br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 6.61(br s, 1H), 5.15(s, 2H), 5.01(m, 1H), 4.66(m, 1H), 4.64(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 3.56(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.45-2.57(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.55-1.75(m, 2H), 1.45(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.07(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.91-0.98(m, 12H), 0.73(m, 1H), 0.65(m, 1H), 0.58(m, 1H), 0.04(s, 6H)

FABMS m/z: 632(M+H)⁺ calculated for C₃₂H₄₉N₃O₈Si=631

実施例 38 化合物 38 の合成

実施例 37 で得られる化合物 37(24 mg, 0.038 mmol)をテトラヒドロフラン(2.4 mL)に溶解し、1M フッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液(0.075 mL, 0.075 mmol)および酢酸(4.3 mg, 0.075 mmol)を加え、25°C で 2 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/エタノール=15/1 で溶出)で精製し、粗精製物(15 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=40/60 で溶出)で精製し、化合物 38(9.9 mg, 収率 49%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.02(br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.29-7.40(m, 5H), 7.13(br d, J=6.7 Hz, 1H), 6.66(br s, 1H), 5.19(d, J=11.9 Hz, 1H), 5.13(d,

J=12.3 Hz, 1H), 4.95(ddd, J=4.2, 4.2, 8.4 Hz, 1H), 4.66(m, 1H), 4.62(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.01-4.14(m, 2H), 3.55(br s, 1H), 3.49(dd, J=4.4, 7.4 Hz, 1H), 2.42-2.58(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.53-1.72(m, 2H), 1.44(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.31(m, 1H), 1.07(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.75(m, 1H), 0.56-0.70(m, 1H)

FABMS m/z: 518(M+H)⁺ calculated for C₂₆H₃₅N₃O₈=517

実施例 39 化合物 39 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、ベンゼンスルホニルクロリド(0.018 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0096 mL, 0.069 mmol)から化合物 39(17 mg, 収率 83%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.96(br d, J=9.1 Hz, 1H), 7.82-7.88(m, 2H), 7.38-7.55(m, 3H), 7.24-7.36(m, 5H), 6.59(br s, 1H), 5.80(br d, J=9.0 Hz, 1H), 5.50-5.68(m, 2H), 4.70(m, 1H), 4.62(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.09(m, 1H), 3.47(dd, J=4.4, 7.6 Hz, 1H), 2.39(m, 1H), 2.22(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.56-1.72(m, 2H), 1.34(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.28(m, 1H), 1.07(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.45-0.58(m, 2H)

FABMS m/z: 600(M+H)⁺ calculated for C₃₀H₃₇N₃O₈S=599

実施例 40 化合物 40 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(15 mg, 0.026 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)、メタンスルホニルクロリド(0.0081 mL, 0.10 mmol)およびトリエチルアミン(0.0073 mL, 0.052 mmol)から化合物 40(13 mg, 収率 95%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.18(d, J=9.3 Hz, 1H), 7.34(m, 5H), 6.68(br s, 1H), 5.51(br d, J=12.3 Hz, 1H), 5.17(m, 2H), 4.97(m, 1H), 4.63(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 3.48(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.92(s, 3H), 2.44-2.60(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.57-1.72(m, 2H), 1.45(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.33(m,

1H), 1.09(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.6 Hz, 3H), 0.78(m, 1H), 0.54-0.66(m, 2H)

FABMS m/z: 538(M+H)⁺ calculated for C₂₅H₃₅N₃O₈S=537

実施例 41 化合物 41 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる 化合物 4(15 mg, 0.026 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)、ジフェニルホスフィニッククロリド(0.0985 mL, 0.052 mmol)およびトリエチルアミン(0.014 mL, 0.10 mmol)から化合物 41(7.1 mg, 収率 42%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.97(br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.80-7.96(m, 4H), 7.39-7.55(m, 11H), 6.71(br s, 1H), 5.16(s, 2H), 4.92(ddd, J=4.0, 4.6, 8.6 Hz, 1H), 4.33(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.86-4.04(m, 2H), 3.34(dd, J=4.6, 7.3 Hz, 1H), 2.37-2.48(m, 2H), 1.86(m, 1H), 1.51(m, 1H), 1.44(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.17-1.30(m, 2H), 0.94(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.89(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.66-0.74(m, 2H), 0.58(m, 1H)

FABMS m/z: 660(M+H)⁺ calculated for C₃₆H₄₂N₃O₇=659

実施例 42 化合物 42 の合成

実施例 28 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)、テトラヒドロフラン(1.0 mL)、水(1.0 mL)、N-カルベトキシフタルイミド(45 mg, 0.21 mmol)および炭酸水素ナトリウム(17 mg, 0.21 mmol)から化合物 42(22 mg, 収率 100%)を得た。

IR(KBr): 3254, 2930, 1836, 1773, 1714, 1660, 1535, 1456, 1386, 1194, 1153, 1088, 1019, 913, 883, 722, 698, 669 cm⁻¹

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.95(br d, J=9.4 Hz, 1H), 7.82-7.89(m, 2H), 7.70-7.77(m, 2H), 7.28-7.39(m, 5H), 6.37(br s, 1H), 5.16(m, 1H), 5.12(d, J=2.2 Hz, 2H), 5.07(q, J=2.2 Hz, 1H), 3.69(d, J=4.6 Hz, 1H), 3.25(dd, J=4.6, 7.6 Hz, 1H), 2.50(m, 1H), 2.32(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.72(d, J=7.9 Hz, 3H), 1.45(m, 1H), 1.14-1.34(m, 2H), 0.91(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.88(t,

J=7.6 Hz, 3H), 0.50(m, 2H)

FABMS m/z: 590(M+H)⁺ calculated for C₃₂H₃₅N₃O₈=589

実施例 43 化合物 43 の合成

実施例 8 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(13 mg, 0.022 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.3 mL)、ベンジルブロミド(0.010 mL, 0.088 mmol)および炭酸カリウム(6.1 mg, 0.044 mmol)から化合物 43(7.2 mg, 収率 51%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.44(br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.20-7.44(m, 15H), 6.45(br s, 1H), 5.22(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.17(d, J=12.3 Hz, 1H), 4.75(m, 2H), 4.42(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.78(d, J=14.0 Hz, 2H), 3.55(d, J=14.1 Hz, 2H), 3.45(dd, J=4.2, 7.3 Hz, 1H), 2.36(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.54-1.68(m, 2H), 1.32(d, J=7.1 Hz, 3H), 1.27(m, 1H), 1.02(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.92(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.54-0.66(m, 3H)

FABMS m/z: 640(M+H)⁺ calculated for C₃₈H₄₅N₃O₆=639

実施例 44 化合物 44 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(31 mg, 0.055 mmol)をジメチルスルホキシド(0.31 mL)に溶解し、0.04M リン酸緩衝液(pH=7.2)(2.8 mL)を加え、37°Cで1日攪拌した。反応液に水を添加した後、ODS カラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル=100/0~0/100 で溶出)で精製し、粗精製物(15 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC[ODS カラム, アセトニトリル/0.04M リン酸緩衝液(pH=6.5)=20/80 で溶出]で精製し、化合物 44(2.4 mg, 収率 12%)を得た。

¹H NMR(CD₃CN, 300MHz) δ ppm: 7.58(m, 1H), 7.22(br s, 1H), 6.49(br s, 1H), 4.63(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.03(dt, J=4.6, 10.3 Hz, 1H), 3.95(ddd, J=2.6, 7.0, 14.1 Hz, 1H), 3.65(dd, J=4.4, 7.8 Hz, 1H), 2.40(m, 1H), 1.90-2.08(m, 3H), 1.40(d, J=7.1 Hz, 3H), 1.01(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.84-0.96(m, 5H), 0.80(m, 2H), 0.72(m, 1H)

FABMS m/z: 352(M+H)⁺ calculated for C₁₇H₂₅N₃O₅=351

実施例 45 化合物 45 の合成

実施例 9 と同様に参考例 7 で得られる化合物 G(10 mg, 0.022 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)、臭化ベンジル(0.012 mL, 0.098 mmol)および炭酸カリウム(6.3 mg, 0.046 mmol)から、化合物 45(18 mg, 収率 74%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.35(m, 5H), 6.71(br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.54

(m, 1H), 5.18(dd, $J=12.2, 18.7$ Hz, 2H), 5.10(m, 1H), 4.61(m, 1H), 4.57(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.17(m, 1H), 3.59(dd, $J=4.6, 7.7$ Hz, 1H), 3.17-3.40(m, 2H), 1.84-2.06(m, 3H), 1.48-1.77(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.34(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.27(m, 2H), 1.08(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.95(d, $J=7.5$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 548($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8=547$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_8(M+H)^+$ 548.2972 found 548.2993

実施例 46 化合物 46 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 45 で得られる化合物 45(9.2 mg, 0.017 mmol)、ジクロロメタン(0.82 mL)、トリフルオロ酢酸(0.18 mL, 2.4 mmol)から、化合物 46(9.0 mg, 収率 100%)を得た。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ ppm: 8.71(br d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.47(m, 1H), 7.93(br s, 2H), 7.37(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.77(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.48(m, 1H), 3.73(m, 1H), 3.62(dd, $J=4.2, 7.7$ Hz, 1H), 3.08-3.43(m, 2H), 1.91(m, 1H), 1.78(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.52(m, 2H), 1.30(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.24(m, 2H), 0.93(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.85(d, $J=7.3$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 448($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6=447$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6(M+H)^+$ 448.2448 found 448.2438

実施例 47 化合物 47 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(23 mg, 0.14 mmol)をジクロロメタン(2.3 mL)に溶解し、N- α -(tert-ブチルオキシカルボニル)-L- α, β -ジアミノプロピオン酸ベンジルエステル(40 mg, 0.14 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイ

ミド(28 mg, 0.14 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(32 mg, 0.27 mmol)を加え、0°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 で溶出)で精製し、化合物 47(30 mg, 収率 50%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.32-7.41(m, 5H), 6.81(m, 1H), 5.43(br d, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.52(m, 1H), 4.48(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.72-3.87(m, 2H), 3.53(m, 1H), 1.92-1.70(m, 3H), 1.42(s, 9H), 0.99(d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.95(d, $J=6.0$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 449($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7=448$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7(\text{M}+\text{H})^+$ 449.2288 found 449.2291

実施例 48 化合物 48 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(16 mg, 0.095 mmol)をジクロロメタン(1.6 mL)に溶解し、N- α -(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-リジンベンジルエステル(32 mg, 0.095 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(20 mg, 0.095 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(22 mg, 0.19 mmol)を加え、0°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 で溶出)で精製し、粗精製物(24 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=55/45 で溶出)で精製し、化合物 48(6.1 mg, 収率 34%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.33-7.39(m, 5H), 6.34(m, 1H), 5.21(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.13(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.05(br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.52(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.33(m, 1H), 3.68(ddd, $J=4.4, 7.4, 9.0$ Hz, 1H), 3.31(m, 1H), 3.23(m, 1H), 1.74-1.93(m, 4H), 1.43(s, 9H), 1.23-1.73(m, 5H), 1.00(d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.97(d, $J=6.2$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 491($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7=490$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_7(\text{M}+\text{H})^+$ 491.2757 found 491.2745

実施例 49 化合物 49 の合成

実施例 48 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(14 mg, 0.080 mmol)、ジクロロメタン(1.4 mL)、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-リジンベンジルエステル(33 mg, 0.080 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(42 mg, 0.20 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(19 mg, 0.17 mmol)から化合物 49(24 mg, 収率 52%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.32-7.38(m, 5H), 6.77(br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.59(br s, 1H), 5.20(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.20(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.13(m, 1H), 4.60(d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.58(m, 1H), 4.27(m, 1H), 3.70(ddd, $J=4.3, 7.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.35(m, 1H), 3.18(m, 1H), 1.46-1.94(m, 9H), 1.43(s, 9H), 1.34(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.99(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.96(d, $J=6.3$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 562($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8=561$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8(\text{M}+\text{H})^+$ 562.3128 found 562.3133

実施例 50 化合物 50 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 49 で得られる化合物 49(12 mg, 0.021 mmol)、ジクロロメタン(1.2 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.24 mL, 3.1 mmol)から化合物 50(8.5 mg, 収率 70%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.90(br d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.27-7.39(m, 5H), 7.12(m, 1H), 5.18(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.09(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.58(d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.18(m, 1H), 3.70(ddd, $J=4.2, 6.8, 8.6$ Hz, 1H), 3.18-3.39(m, 2H), 1.66-1.94(m, 6H), 1.41-1.59(m, 4H), 1.24-1.39(m, 2H), 0.96(d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.93(d, $J=6.1$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 462($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6=461$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6(\text{M}+\text{H})^+$ 462.2604 found 462.2603

実施例 51 化合物 51 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(36 mg, 0.21 mmol)をジクロロメタン(3.6 mL)に溶解し、N- α -(tert-ブチルオキシカルボニル)- α, ϵ -ジアミノペンタン(51 mg, 0.25 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(52 mg, 0.25 mmol)

および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(59 mg, 0.50 mmol)を加え、0°Cで 15 分間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1 で溶出)で精製し、化合物 51(25 mg, 収率 34%)を得た。

FABMS m/z: 357(M+H)⁺ calculated for C₁₈H₃₂N₂O₅=356

実施例 52 化合物 52 の合成

実施例 51 で得られる化合物 51(25 mg, 0.070 mmol)をジクロロメタン(2.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.50 mL, 6.6 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、ODS カラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル=100/0~水/アセトニトリル=0/100 で溶出)で精製し、化合物 52(32 mg, 収率 100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.99(br, 2H), 7.05(t, J=5.7 Hz, 1H), 4.58(d, J=4.2 Hz, 1H), 3.71(m, 1H), 3.19-3.39(m, 2H), 2.95(t, J=7.4 Hz, 2H), 1.49-1.98(m, 6H), 1.22-1.48(m, 2H), 1.10(m, 1H), 0.97(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.94(d, J=6.0 Hz, 3H)

実施例 53 化合物 53 の合成

実施例 48 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(20 mg, 0.12 mmol)、ジクロロメタン(2.0 mL)、N-α-[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-α,ε-ジアミノペンタン(32 mg, 0.12 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(24 mg, 0.12 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(27 mg, 0.23 mmol)から化合物 53(26 mg, 収率 46%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 6.62(m, 1H), 6.41(br s, 1H), 5.12(m, 1H), 4.58(d, J=4.8 Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.71(ddd, J=4.4, 7.0, 8.8 Hz, 1H), 3.38(dt, J=7.0, 13.6 Hz, 1H), 3.18-3.32(m, 3H), 1.77-1.94(m, 4H), 1.22-1.57(m, 5H), 1.44(s, 9H), 1.34(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.3 Hz, 3H)

FABMS m/z: 428(M+H)⁺ calculated for C₂₁H₃₇N₃O₆=427

HRFABMS calculated for $C_{21}H_{38}N_3O_6(M+H)^+$ 428.2761 found 428.2760

実施例 54 化合物 54 の合成

実施例 52 で得られる化合物 52(18 mg, 0.071 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(1.8 mL)に溶解し、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-cis-3-ベンジルオキシ-L-プロリン(23 mg, 0.071 mmol)、塩酸・1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド(41 mg, 0.22 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(41 mg, 0.35 mmol)、トリエチルアミン(0.0098 mL, 0.071 mmol)および 4-ジメチルアミノピリジン(26 mg, 0.21 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3 で溶出)で精製し、粗精製物(20 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=75/25 で溶出)で精製し、化合物 54(22 mg, 収率 57%)を得た。

1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ ppm: 7.27-7.40(m, 5H), 6.43(br s, 1H), 5.92(m, 1H), 4.50-4.63(m, 2H), 4.57(d, J=4.3 Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 4.31(d, J=6.1 Hz, 1H), 3.69(ddd, J=4.2, 6.6, 7.6 Hz, 1H), 3.50-3.64(m, 2H), 3.06-3.89(m, 4H), 2.08(m, 1H), 1.85-2.01(m, 3H), 1.20-1.54(m, 6H), 1.43(s, 9H), 0.99(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.89(m, 1H)

FABMS m/z: 560($M+H$) $^+$ calculated for $C_{30}H_{45}N_3O_7=559$

HRFABMS calculated for $C_{30}H_{46}N_3O_7(M+H)^+$ 560.3335 found 560.3354

実施例 55 化合物 55 の合成

実施例 47 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(21 mg, 0.12 mmol)、ジクロロメタン(2.1 mL)、6-アミノカプロン酸ベンジルエステル(42 mg, 0.12 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(26 mg, 0.12 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(29 mg, 0.25 mmol)から化合物 55(19 mg, 収率 40%)を得た。

1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ ppm: 7.27-7.38(m, 5H), 6.40(m, 1H), 5.11(s, 2H), 4.52(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.69(ddd, J=4.4, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 3.20-3.41(m,

2H), 2.37(t, J=7.3 Hz, 2H), 1.48-1.94(m, 6H), 1.29-1.42(m, 2H), 0.99(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.93(m, 1H)

FABMS m/z: 376(M+H)⁺ calculated for C₂₁H₂₉NO₅=375

HRFABMS calculated for C₂₁H₃₀NO₅(M+H)⁺ 376.2124 found 376.2127

実施例 56 化合物 56 の合成

実施例 48 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(19 mg, 0.11 mmol)、ジクロロメタン(1.9 mL)、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-リジノールベンゾエートエステル(45 mg, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(23 mg, 0.11 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(26 mg, 0.22 mmol)から化合物 56(33 mg, 収率 53%)を得た

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.01-8.08(m, 2H), 7.58(m, 1H), 7.41-7.49(m, 2H), 6.61(m, 1H), 6.53(m, 1H), 5.14(br d, J=6.8 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.2 Hz, 1H), 4.22-4.42(m, 3H), 4.12(m, 1H), 3.71(ddd, J=4.4, 8.6, 8.6 Hz, 1H), 3.45(m, 1H), 3.22(m, 1H), 1.76-1.94(m, 4H), 1.48-1.71(m, 4H), 1.41(s, 9H), 1.30(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.27(m, 1H), 0.99(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.2 Hz, 3H)

FABMS m/z: 562(M+H)⁺ calculated for C₂₉H₄₃N₃O₈=561

HRFABMS calculated for C₂₉H₄₄N₃O₈(M+H)⁺ 562.3129 found 562.3140

実施例 57 化合物 57 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(82 mg, 0.48 mmol)をテトラヒドロフラン(8.2 mL)に溶解し、N-ヒドロキシサクシンイミド(0.11 g, 0.95 mmol)および 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.11 g, 0.52 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。さらに、N-α-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-オルニチン(0.33 g, 1.43 mmol)を加え、25°Cで 17 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)で精製し、化合物 57(0.14 g, 収率 77%)を得た。

FABMS m/z: 387(M+H)⁺ calculated for C₁₈H₃₀N₂O₇=386

実施例 58 化合物 58 の合成

実施例 9 と同様に、実施例 57 で得られる化合物 57(38 mg, 0.098 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(3.8 mL)、臭化ベンジル(0.052 mL, 0.44 mmol)および炭酸カリウム(28 mg, 0.21 mmol)から化合物 58(8.5 mg, 収率 18%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.33-7.40(m, 5H), 6.44(m, 1H), 5.21(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.14(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.10(m, 1H), 4.50(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.35(m, 1H), 3.68(ddd, $J=4.4, 7.1, 8.9$ Hz, 1H), 3.19-3.41(m, 2H), 1.75-1.92(m, 4H), 1.47-1.73(m, 3H), 1.43(s, 9H), 0.99(d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.96(d, $J=6.1$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 477($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7=476$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7(\text{M}+\text{H})^+$ 477.2601 found 477.2601

実施例 59 化合物 59 の合成

実施例 58 で得られる化合物 58(92 mg, 0.19 mmol)をジクロロメタン(9.2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.8 mL, 24 mmol)を加え、25°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、N,N-ジメチルホルムアミド(6.7 mL)に溶解し、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニン(73 mg, 0.39 mmol)、塩酸・1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド(74 mg, 0.39 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(45 mg, 0.39 mmol)を加え、0°Cで0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出)で精製し、粗精製物(86 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=50/50で溶出)で精製し、化合物 59(61 mg, 収率 57%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.43(br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.32(m, 5H), 6.65(m, 1H), 5.20(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.14(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.08(br s, 1H), 4.63(ddd, $J=5.3, 7.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.52(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.16(m, 1H), 3.70(ddd, $J=4.4, 7.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.34(m, 1H), 3.25(m, 1H), 1.74-1.97(m, 4H),

1.68(m, 1H), 1.47-1.61(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.33(d, J=7.1 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.95(d, J=6.3 Hz, 3H)

FABMS m/z: 548(M+H)⁺ calculated for C₂₈H₄₁N₃O₈=547

HRFABMS calculated for C₂₈H₄₂N₃O₈(M+H)⁺ 548.2972 found 548.2989

実施例 60 化合物 60 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 59 で得られる化合物 59(23 mg, 0.042 mmol)、ジクロロメタン(2.3 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.46 mL, 5.9 mmol)から化合物 60(22 mg, 収率 95%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.02(br s, 1H), 7.27-7.37(m, 5H), 7.24(br s, 1H), 5.17(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.08(d, J=12.1 Hz, 1H), 4.52(d, J=4.0 Hz, 1H), 4.51(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.25(m, 2H), 1.36-1.98(m, 7H), 1.23-1.30(m, 3H), 0.94(d, J=6.1 Hz, 3H), 0.92(d, J=7.0 Hz, 3H)

FABMS m/z: 448(M+H)⁺ calculated for C₂₃H₃₃N₃O₆=447

HRFABMS calculated for C₂₃H₃₄N₃O₆(M+H)⁺ 448.2447 found 448.2444

実施例 61 化合物 61 の合成

実施例 48 と同様に、実施例 72 で得られる化合物 72(33 mg, 0.19 mmol)、ジクロロメタン(3.3 mL)、N-α-(-tert-ブチルオキシカルボニル)-L-リジンベンジルエステル(64 mg, 0.19 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(39 mg, 0.19 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(45 mg, 0.38 mmol)から化合物 61(40 mg, 収率 43%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.32-7.39(m, 5H), 6.34(m, 1H), 5.21(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.14(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.05(br d, J=7.7 Hz, 1H), 4.52(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.33(m, 1H), 3.69(ddd, J=4.4, 7.3, 9.0 Hz, 1H), 3.30(m, 1H), 3.21(m, 1H), 1.74-1.92(m, 4H), 1.23-1.72(m, 5H), 1.43(s, 9H), 0.99(d, J=6.5 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.2 Hz, 3H)

FABMS m/z: 491(M+H)⁺ calculated for C₂₆H₃₈N₂O₇=490

HRFABMS calculated for C₂₆H₃₉N₂O₇(M+H)⁺ 491.2757 found 491.2747

実施例 62 化合物 62 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 61 で得られる化合物 61(40 mg, 0.072 mmol)、ジクロロメタン(4.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.80 mL, 10 mmol)から化合物 62(35 mg, 収率 84%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.29-7.38(m, 5H), 6.99(m, 1H), 5.22(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.15(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.51(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 3.67(m, 1H), 3.17-3.34(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.65-1.89(m, 2H), 1.23-1.59(m, 6H), 0.95(d, $J=4.9$ Hz, 3H), 0.93(d, $J=6.3$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 391($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5=390$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5(\text{M}+\text{H})^+$ 391.2233 found 391.2245

実施例 63 化合物 63 の合成

実施例 48 と同様に、実施例 72 で得られる化合物 72(34 mg, 0.20 mmol)、ジクロロメタン(3.4 mL)、*N*-(*tert*-ブチルオキシカルボニル)-*L*-アラニル-*L*-リジンベンジルエステル(81 mg, 0.20 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(41 mg, 0.20 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(47 mg, 0.40 mmol)から化合物 63(24 mg, 収率 44%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.32-7.38(m, 5H), 6.78(br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.59(m, 1H), 5.20(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.14(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.12(m, 1H), 4.62(ddd, $J=5.0, 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 4.54(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.37(m, 1H), 3.71(ddd, $J=4.4, 7.2, 9.0$ Hz, 1H), 3.14-3.35(m, 2H), 1.63-1.94(m, 5H), 1.47-1.62(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.34(d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.25-1.33(m, 2H), 0.99(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.97(d, $J=6.2$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 562($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8=561$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8(\text{M}+\text{H})^+$ 562.3129 found 562.3155

実施例 64 化合物 64 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 63 で得られる化合物 63(20 mg, 0.035 mmol)、ジクロロメタン(2.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.40 mL, 5.0 mmol)から化合

物 64(20 mg, 収率 100%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.82(br s, 1H), 7.28-7.37(m, 5H), 7.11(br s, 1H), 5.18(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.09(d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.57(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.18(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.11-3.32(m, 2H), 1.63-1.89(m, 5H), 1.40-1.56(m, 5H), 1.25-1.40(m, 2H), 0.96(d, $J=5.3$ Hz, 3H), 0.92(d, $J=6.4$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 462($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6=461$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6(\text{M}+\text{H})^+$ 462.2604 found 462.2630

実施例 65 化合物 65 の合成

実施例 47 と同様に、実施例 72 で得られる化合物 72(31 mg, 0.18 mmol)、ジクロロメタン(3.1 mL)、 N - α -(*tert*-ブチルオキシカルボニル)- α , ϵ -ジアミノペンタン(37 mg, 0.18 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(37 mg, 0.18 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(42 mg, 0.36 mmol)から化合物 65(44 mg, 収率 68%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 6.46(br s, 1H), 4.57(m, 1H), 4.54(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.70(ddd, $J=4.4$, 7.3, 9.0 Hz, 1H), 3.36(m, 1H), 3.28(m, 1H), 3.12(dd, $J=6.4$, 12.8 Hz, 2H), 1.76-1.97(m, 3H), 1.31-1.53(m, 6H), 1.44(s, 9H), 1.00(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.98(d, $J=6.2$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 357($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5=356$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5(\text{M}+\text{H})^+$ 357.2390 found 357.2395

実施例 66 化合物 66 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 65 で得られる化合物 65(20 mg, 0.056 mmol)、ジクロロメタン(2.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.40 mL, 5.0 mmol)から化合物 66(15 mg, 収率 71%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.46(br s, 2H), 7.07(m, 1H), 4.58(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 3.71(ddd, $J=4.2$, 6.6, 9.0 Hz, 1H), 3.18-3.39(m, 2H), 2.90-3.01(m, 2H), 1.02-1.98(m, 9H), 0.98(d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.94(d, $J=6.0$ Hz, 3H)

FABMS m/z: 257(M+H)⁺ calculated for C₁₃H₂₄N₂O₃=256

HRFABMS calculated for C₁₃H₂₅N₂O₃(M+H)⁺ 257.1865 found 257.1880

実施例 67 化合物 67 の合成

UCK14A₂(2.0 mg, 0.0042 mmol)をメタノール(1.0 mL)に溶解し、トリエチルアミン(2.2 mL, 0.0022 mmol)を加え、25°Cで2日間攪拌した。溶媒を常圧下留去し、残渣に1N塩化水素水を加えクロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去し、化合物67(0.8 mg, 収率 38%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.36(br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.17(br s, 1H), 5.47(br d, J=6.9 Hz, 1H), 4.82(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.23(d, J=2.6 Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 2.98(dd, J=2.2, 9.2 Hz, 1H), 2.38-2.53(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.41(m, 3H), 1.38(m, 1H), 1.20(m, 1H), 1.07(m, 1H), 1.03(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.92(t, J=7.7 Hz, 3H), 0.75-0.87(m, 2H), 0.58(m, 1H)

FABMS m/z: 502(M+H)⁺ calculated for C₂₃H₃₉N₃O₉=501

実施例 68 化合物 68 の合成法

実施例 67 で得られる化合物 67(10 mg, 0.020 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(3.8 mL)に溶解し、臭化ベンジル(0.0070 mL, 0.059 mmol)および炭酸カリウム(5.0 mg, 0.036 mmol)を加え、25°Cで2時間攪拌した。通常の処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0~50/1で溶出)で精製し、粗精製物(12 mg)を得た。これをジクロロメタン(0.40 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.020 mL, 0.26mmol)を加え、25°Cで4時間攪拌した。反応液を濃縮後、ODS カラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル=100/0~0/100で溶出)で精製し、化合物 68(4.0 mg, 収率 33%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 10.04(br, 1H), 8.26(br, 2H), 7.33(s, 6H), 5.13(m, 2H), 4.93(br, 1H), 4.33(br, 2H), 3.55(s, 3H), 2.82(br, 1H), 2.68(br, 1H), 2.43(br, 1H), 2.05(br, 2H), 1.95(br, 1H), 1.67(br, 3H), 1.40(m, 1H), 1.15(br, 1H), 1.02(br, 3H), 0.88(br, 3H), 0.45-0.76(m, 3H)

FABMS m/z: 492(M+H)⁺ calculated for C₂₅H₃₇N₃O₇=491

実施例 69 化合物 69 の合成

実施例 3 で得られる化合物 3(30 mg, 0.054 mmol)をジメチルスルホキシド(0.90 mL)および 0.04M リン酸水素二ナトリウムーリン酸二水素カリウム緩衝液(pH=7.2, 2.8 mL)に溶解し、メルカプトエタノール(0.11 mL, 0.162 mmol)を加え、0°Cで 0.5 時間攪拌した。反応液に水を添加した後、ODS カラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=100/0~0/100 で溶出)で精製し、粗精製物(33 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/0.04M リン酸緩衝液(pH=6.5)=55/45 で溶出)で精製し、化合物 69(13 mg, 収率 39%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ ppm: 9.52(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.31-7.44(m, 5H), 7.07(s, 1H), 5.49(s, 1H), 5.21(d, $J=12.4$ Hz, 1H), 5.13(d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.99(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.28(dd, $J=1.8, 9.2$ Hz, 1H), 3.76(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.18(ddd, $J=4.1, 4.1, 13.7$ Hz, 1H), 3.13(dd, $J=1.7, 9.9$ Hz, 1H), 3.06(dd, $J=5.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.88(ddd, $J=3.4, 7.7, 12.4$ Hz, 1H), 2.48(br s, $J=14.6$ Hz, 1H), 2.39(br s, 1H), 2.00(m, 1H), 1.49(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.16-1.32(m, 5H), 1.06(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.92(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.61-0.74(m, 2H), 0.52(m, 1H)
FABMS m/z : 638($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}=637$

実施例 70 化合物 70 の合成

実施例 69 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(18 mg, 0.031 mmol)、ジメチルスルホキシド(0.18 mL)、0.04M リン酸水素二ナトリウムーリン酸二水素カリウム緩衝液(pH=7.2)(0.81 mL)およびメルカプトエタノール(0.066 mL, 0.939 mmol)から化合物 70(5.4 mg, 収率 32%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.04(br s, 1H), 7.28-7.41(m, 5H), 7.06(br s, 1H), 5.20(d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.14(d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.92(m, 1H), 4.26(m, 1H), 3.59-3.78(m, 3H), 3.04-3.24(m, 2H), 2.89(m, 1H), 2.38(br s, 1H), 2.28(br d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.00(m, 1H), 1.12-1.58(m, 3H), 1.40(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.02(d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.99(d, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.63-0.82(m, 2H), 0.52(m, 1H)

FABMS m/z: 538(M+H)⁺ calculated for C₂₆H₃₉N₃O₇S=537

HRFABMS calculated for C₂₆H₄₀N₃O₇S(M+H)⁺ 538.2587 found 538.2580

実施例 71 化合物 71 の合成

参考例 3 で得られる化合物 C(11 mg, 0.046 mmol)をエタノール(1.1 mL)に溶解し、10% パラジウム-炭素(1.1 mg)を加え、水素雰囲気下 25°C で 19 時間攪拌した。反応液をセライト R545 に通した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/エタノール=2/1 で溶出)で精製し、化合物 71(7.5 mg, 収率 94%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.25(br s, 1H), 4.64(d, J=3.7 Hz, 1H), 3.86(m, 1H), 1.72-1.91(m, 3H), 0.98(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.8 Hz, 3H)

FABMS m/z: 171(M-H)⁻ calculated for C₈H₁₂O₄=172

実施例 72 化合物 72 の合成

実施例 71 と同様に、参考例 6 で得られる化合物 F(0.11 g, 0.42 mmol)、エタノール(11 mL)および 10% パラジウム-炭素(0.011 g)から化合物 72(0.084 g, 収率 100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.10(br s, 1H), 4.61(m, 1H), 3.81(m, 1H), 1.67-1.87(m, 3H), 0.97(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.94(d, J=6.5 Hz, 3H)

FABMS m/z: 171(M-H)⁻ calculated for C₈H₁₂O₄=172

実施例 73 化合物 73 の合成

実施例 47 と同様に、(R)-4-カルボキシ-β-プロピオラクトン(15 mg, 0.13 mmol)、ジクロロメタン(1.5 mL)、N-α-[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(59 mg, 0.13 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(53 mg, 0.26 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(60 mg, 0.51 mmol)から、化合物 73(18 mg, 収率 25 %)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.96(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 7.36(m, 1H), 7.29(m, 1H), 6.72-6.80(m, 2H), 6.63(br s, 1H), 5.00(br d, J=6.6

Hz, 1H), 4.28-4.40(m, 3H), 4.38(m, 1H), 4.06(dq, J=6.6, 6.6 Hz, 1H), 3.81(dd, J=7.0, 16.9 Hz, 1H), 3.52(dd, J=4.6, 16.9 Hz, 1H), 3.33(m, 1H), 3.19(m, 1H), 1.74-1.99(m, 2H), 1.47-1.76(m, 4H), 1.35(s, 9H), 1.23(d, J=7.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 555(M+H)⁺ calculated for C₂₉H₃₈N₄O₇=554

実施例 74 化合物 74 および化合物 75 の合成

参考例 3 で得られる化合物 C(0.20 g, 0.78 mmol)をエタノール(13 mL)に溶解し、10% パラジウム-炭素(0.020 g)を加え、水素雰囲気下 25°Cで 1.5 時間攪拌した。反応液をセライト R545 に通した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/エタノール=2/1 で溶出)で精製し、カルボン酸(0.14 g)を得た。カルボン酸の一部(10 mg, 0.060 mmol)をジクロロメタン(1.0 mL)に溶解し、N- α -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(28 mg, 0.060 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(13 mg, 0.060 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(14 mg, 0.12 mmol)を加え、0°Cで 30 分間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2 で展開)で精製し、粗精製物を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=55/45 で溶出)で精製し、化合物 74(6.3 mg, 収率 17%)および化合物 75(13 mg, 収率 36%)を得た。

化合物 74

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.97(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.79(dd, J=3.5, 5.9 Hz, 1H), 7.38-7.57(m, 4H), 6.68-6.77(m, 2H), 6.53(m, 1H), 5.32(m, 1H), 4.98(d, J=6.8 Hz, 1H), 4.85-4.91(m, 2H), 4.61(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.48(dd, J=4.6, 8.8 Hz, 1H), 4.38(dt, J=5.1, 8.4 Hz, 1H), 4.06(dq, J=6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.37(m, 1H), 3.20(m, 1H), 1.85-2.08(m, 2H), 1.79(s, 3H), 1.48-1.75(m, 4H), 1.72(s, 3H), 1.35(s, 9H), 1.23(d, J=7.0 Hz, 3H)

FABMS m/z: 609(M+H)⁺ calculated for C₃₃H₄₄N₄O₇=608

化合物 75

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.96(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(dd, $J=3.8$, 5.7 Hz, 1H), 7.37-7.55(m, 4H), 6.73-6.83(m, 2H), 6.58(m, 1H), 5.01(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.79-4.94(m, 2H), 4.58(d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.37(dt, $J=5.0$, 8.3 Hz, 1H), 4.08(dq, $J=7.0$, 7.0 Hz, 1H), 3.68(ddd, $J=4.2$, 7.0, 8.6 Hz, 1H), 3.37(m, 1H), 3.17(m, 1H), 1.62-1.98(m, 6H), 1.46-1.60(m, 3H), 1.35(s, 9H), 1.21(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.97(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.94(d, $J=6.1$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 611($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_7=610$

実施例 75 化合物 76 の合成

参考例 10 で得られる化合物 J(11 mg, 0.041 mmol)を 1,4-ジオキサン(0.55 mL)および水(0.55 mL)に溶解し、12N 塩化水素水(0.0069 mL, 0.081 mmol)を加え、60°Cで 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジクロロメタン(0.96 mL)に溶解し、N- α -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(18 mg, 0.040 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(16 mg, 0.079 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(19 mg, 0.16 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1で展開)で精製し、化合物 76(23 mg, 収率 87%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.97(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.38(dd, $J=2.9$, 6.5 Hz, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 6.95(m, 1H), 6.79-7.00(m, 3H), 5.19(br d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.78-4.95(m, 2H), 4.37(m, 1H), 4.02-4.16(m, 2H), 3.32(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.83(dd, $J=7.6$, 15.1 Hz, 1H), 2.82(dd, $J=7.5$, 14.9 Hz, 1H), 1.59-1.98(m, 3H), 1.42-1.57(m, 2H), 1.14-1.40(m, 4H), 1.34(s, 9H), 1.17-1.34(m, 6H), 0.94(d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.91(d, $J=6.2$ Hz, 3H)

FABMS: m/z 673($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}=672$

実施例 76 化合物 77 および化合物 78 の合成

参考例 12 で得られる化合物 L(57 mg, 0.17 mmol)をエタノール(2.8 mL)に溶解し、10% パラジウム-炭素(5.7 mg)を加え、水素雰囲気下 25°Cで 2 時間攪拌

した。反応液をセライト R545 に通した後、溶媒を減圧下留去した。残渣の一部(18 mg, 0.071 mmol)をジクロロメタン(1.8 mL)に溶解し、N- α -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(32 mg, 0.071 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(15 mg, 0.071 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(17 mg, 0.14 mmol)を加え、0°Cで30分間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/4で展開)で精製し、粗精製物(32 mg)を得た。これをさらに分取用HPLC(ODSカラム, アセトニトリル/水=55/45で溶出)で精製し、化合物77(8.9 mg, 収率28%)および化合物78(12 mg, 収率36%)を得た。

化合物 77

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.98(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(dd, $J=2.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.56(m, 4H), 6.90(br s, 1H), 6.78(br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.55(m, 1H), 5.21(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.16(d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.95(dd, $J=5.7$, 14.5 Hz, 1H), 4.82(dd, $J=5.3$, 15.0 Hz, 1H), 4.64(dd, $J=6.8$, 8.2 Hz, 2H), 4.36(dt, $J=5.2$, 8.1 Hz, 1H), 4.28(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.08(dq, $J=7.0$, 7.0 Hz, 1H), 3.78(dd, $J=6.2$, 9.9 Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.10-3.32(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.63-1.72(m, 3H), 1.65(s, 3H), 1.40-1.55(m, 2H), 1.32(s, 9H), 1.27(d, $J=6.8$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 685($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_9=684$

化合物 78

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.98(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(dd, $J=2.6$, 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.56(m, 4H), 6.89(br s, 1H), 6.81(br d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.62(m, 1H), 5.11(d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.94(dd, $J=5.5$, 14.1 Hz, 1H), 4.82(dd, $J=5.0$, 14.7 Hz, 1H), 4.63(s, 2H), 4.37(dt, $J=4.8$, 4.8 Hz, 1H), 4.20(d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.08(dq, $J=6.7$, 6.7 Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.11-3.34(m, 2H), 2.96(dt, $J=4.9$, 9.7 Hz, 1H), 1.94(m, 1H), 1.66-1.77(m, 4H), 1.45-1.61(m, 2H),

1.21-1.39(m, 5H), 1.34(s, 9H), 0.89(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.87(d, J=6.4 Hz, 3H)

FABMS m/z: 687(M+H)⁺ calculated for C₃₆H₅₄N₄O₉=686

実施例 77 化合物 79 の合成

実施例 76 で得られる化合物 78(13 mg, 0.019 mmol)を 1,4-ジオキサン(0.65 mL)および水(0.65 mL)に溶解し、4N 水酸化カリウム水溶液(0.014 mL, 0.056 mmol)を加え、25°Cで 13 時間攪拌した。反応液に DOWEX 50W を加え中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=5/1 で展開)で精製し、化合物 79(13 mg, 収率 100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.95(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(dd, J=3.5, 5.9 Hz, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 7.05(br s, 1H), 6.64(m, 2H), 5.30(s, 2H), 4.85(m, 1H), 4.73(d, J=6.9 Hz, 1H), 4.66(d, J=7.0 Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 4.24(m, 1H), 4.14(dq, J=8.3, 8.3 Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 2.85-3.03(m, 2H), 1.58-1.84(m, 4H), 1.41-1.53(m, 3H), 1.29-1.39(m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.27(m, 3H), 0.94(d, J=5.7 Hz, 3H), 0.92(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 673(M+H)⁺ calculated for C₃₅H₅₂N₄O₉=672

実施例 78 化合物 80 の合成

実施例 47 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(11 mg, 0.063 mmol)、ジクロロメタン(1.1 mL)、4-アミノ-N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-フェニルアラニンベンジルエステル(23 mg, 0.063 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(26 mg, 0.13 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(15 mg, 0.13 mmol)から、化合物 80(20 mg, 収率 61%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.95(br s, 1H), 7.42(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.28-7.49(m, 5H), 7.01(d, J=8.3 Hz, 2H), 5.19(d, J=12.5 Hz, 1H), 5.08(d, J=12.3 Hz, 1H), 4.97(br d, J=8.1 Hz, 1H), 4.67(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.60(m, 1H), 3.83(ddd, J=4.4, 7.1, 8.7 Hz, 1H), 3.43(m, 1H), 2.98-3.14(m, 2H), 1.80-1.98(m, 2H), 1.41(s, 9H), 1.27(m, 1H), 1.02(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 525(M+H)⁺ calculated for C₂₉H₃₆N₂O₇=524

実施例 79 化合物 81 の合成

実施例 47 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(9.1 mg, 0.053 mmol)、ジクロロメタン(0.9 mL)、参考例 14 で得られる化合物 N(21 mg, 0.053 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(11 mg, 0.053 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(12 mg, 0.11 mmol)から、化合物 81(13 mg, 収率 43%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.59(br s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.30-7.37(m, 5H), 6.82(dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 6.76(d, J=8.3 Hz, 1H), 5.21(d, J=12.5 Hz, 1H), 5.15(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.01(br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.65(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.71(m, 1H), 2.92-3.13(m, 2H), 1.79-1.96(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.28(m, 1H), 1.02(d, J=6.1 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 555(M+H)⁺ calculated for C₃₀H₃₈N₂O₈=554

実施例 80 化合物 82 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(11mg, 0.064 mmol)をジクロロメタン(1.1 mL)に溶解し、参考例 16 で得られる化合物 P (30 mg, 0.064 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(13 mg, 0.064 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(15 mg, 0.13 mmol)を加え、25℃で 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 で展開)で精製し、化合物 82(16 mg, 収率 40%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.73(br s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.30-7.46(m, 10H), 6.84(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.79(dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 5.21(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.15(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.01(br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.62(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 3.79(ddd, J=4.3, 6.5, 9.1 Hz, 1H), 2.98-3.12(m, 2H), 1.78-1.94(m, 2H), 1.41(s, 9H), 1.27(m, 1H), 1.01(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 631(M+H)⁺ calculated for C₃₆H₄₂N₂O₈=630

実施例 81 化合物 83 の合成

UCK14A₂(0.10 g, 0.22 mmol)に 12N 塩化水素水(5.2 mL)を加え、120°Cで 23 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水(5.2 mL)に溶解した。アンバーライト™ IRA-400 を加え中和した後、アンバーライト™ IRC-50 を用いたカラムクロマトグラフィー(水/1N 塩化水素水=100/0~0/100 で溶出)で精製し、化合物 83(0.030 g, 収率 74%)を得た。

¹H NMR(D₂O, 300MHz) δ ppm: 4.05(br s, 1H), 2.54(br s, 1H), 2.12(br s, 1H), 1.72(br s, 1H), 1.32(br s, 1H), 1.05(br s, 1H), 0.83(br s, 1H)

FABMS m/z: 145(M+H)⁺ calculated for C₆H₁₂N₂O₂=144

実施例 82 化合物 84 の合成

実施例 81 で得られた化合物 83(30 mg, 0.16 mmol)を水(3.0 mL)に溶解し、1N 水酸化カリウム水溶液を加え pH10 とした後、トリフルオロ酢酸エチル(1.2 mL, 10 mmol)を加え、25°Cで 2 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/酢酸=20/10/1 で溶出)で精製し、粗精製物を得た。これをテトラヒドロフラン(1.9 mL)および水(1.9 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(110 mg, 1.3 mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(0.30 mL, 1.3 mmol)を加え、25°Cで 11 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=5/1 で溶出)で精製し、化合物 84(22 mg, 収率 40%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 6.48-6.98(m, 2H), 6.01(d, J=8.1 Hz, 1H), 4.51(m, 1H), 2.50(m, 2H), 2.08(m, 1H), 1.46(s, 9H), 0.98(m, 1H), 0.89(m, 1H), 0.83(m, 1H)

FABMS m/z: 341(M+H)⁺ calculated for C₁₃H₁₉N₂O₅F₃=340

実施例 83 化合物 85 の合成

実施例 19 と同様に、実施例 82 で得られる化合物 84(22 mg, 0.065 mmol)、ジクロロメタン(1.1 mL)、1-ナフタレンメチルアミン (0.019 mL, 0.13 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(27 mg, 0.13 mmol)および 1-ヒドロキシ

ベンゾトリアゾール-水和物(31 mg, 0.26 mmol)から化合物 85(24 mg, 収率 77%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.98(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.79(dd, $J=2.9$, 6.4 Hz, 1H), 7.38-7.55(m, 4H), 6.88(m, 2H), 6.43(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.93(dd, $J=5.7$, 14.7 Hz, 1H), 4.86(dd, $J=5.5$, 14.9 Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 2.19-2.41(m, 2H), 1.69(m, 1H), 1.38(s, 9H), 0.96(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.63(dd, $J=6.3$, 13.1 Hz, 1H)

FABMS m/z : 480($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_3=479$

実施例 84 化合物 86 の合成

実施例 83 で得られる化合物 85(22 mg, 0.047 mmol)をメタノール(2.2 mL)に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液(0.047 mL, 0.19 mmol)を加え、60°Cで6時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1で展開)で精製し、化合物 86(16 mg, 収率 40%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.00(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.80(dd, $J=2.1$, 7.4 Hz, 1H), 7.38-7.58(m, 4H), 7.51(m, 1H), 5.13(m, 1H), 4.91(d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.62(dd, $J=7.2$, 7.2 Hz, 2H), 1.37(s, 9H), 0.68(m, 1H), 0.49(m, 1H), 0.32(m, 1H)

FABMS m/z : 384($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3=383$

実施例 85 化合物 87 の合成

実施例 83 で得られる化合物 85(75 mg, 0.16 mmol)をジクロロメタン(7.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.75 mL)を加え、25°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、化合物 87(62 mg, 収率 100%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.00(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.79(dd, $J=3.0$, 6.6 Hz, 1H), 7.38-7.56(m, 4H), 7.00(br s, 1H), 6.97(br s, 1H), 4.88(d, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.60(m, 1H), 2.37(m, 1H), 1.85-2.12(m, 2H), 0.89(m, 1H), 0.81(m, 1H), 0.70(m, 1H)

FABMS m/z : 380($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3=379$

実施例 86 化合物 88 の合成

実施例 85 で得られる化合物 87(59 mg, 0.16 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(5.9 mL)に溶解し、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニン(59 mg, 0.31 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(60 mg, 0.31 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(73 mg, 0.62 mmol)を加え、25°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1 で溶出)で精製し、化合物 88(81 mg, 収率 94%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.38(br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.94(dd, $J=2.4$, 5.5 Hz, 1H), 7.82(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.52(br s, 1H), 7.43-7.51(m, 2H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.18(m, 1H), 5.17(m, 1H), 4.84(d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.80(m, 1H), 4.11(m, 1H), 2.26-2.52(m, 2H), 1.36(s, 9H), 1.23(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.93-1.11(m, 2H), 0.79(m, 1H), 0.55(dd, $J=6.2$, 13.0 Hz, 1H)

FABMS m/z : 551($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5\text{F}_3=550$

実施例 87 化合物 89 の合成

実施例 84 と同様に、実施例 86 で得られる化合物 88(26 mg, 0.047 mmol)、メタノール(2.6 mL)および 4N 水酸化ナトリウム水溶液(0.047 mL, 0.19 mmol)から化合物 89(26 mg, 収率 100%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.00(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 6.88(br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.86(br s, 1H), 5.09(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.89(d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.50(dd, $J=6.8$, 14.7 Hz, 1H), 4.09(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.53-1.66(m, 2H), 1.34(s, 9H), 1.26(d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.61(m, 1H), 0.44(m, 1H), 0.30(m, 1H)

FABMS m/z : 455($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4=454$

実施例 88 化合物 90 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(4.6 mg, 0.027 mmol)をジクロロメタン(0.92 mL)に溶解し、実施例 84 で得られる化合物 86(10 mg, 0.027 mmol)、1,3-ジシ

クロヘキシルカルボジイミド(11 mg, 0.054 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(13 mg, 0.11 mmol)を加え、25°Cで 30 分間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル=1/1で展開)で精製し、粗精製物(11 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=60/40 で溶出)で精製し、化合物 90(4.2 mg, 収率 29%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.01(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.80(dd, $J=2.8$, 7.0 Hz, 1H), 7.47-7.53(m, 2H), 7.37-7.44(m, 2H), 6.82(m, 1H), 6.37(m, 2H), 4.96(dd, $J=5.7$, 14.5 Hz, 1H), 4.42(m, 1H), 4.38(dd, $J=5.3$, 14.5 Hz, 1H), 4.21(m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.43(d, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.11(m, 1H), 1.52-1.72(m, 3H), 1.40(s, 9H), 1.11(m, 1H), 0.90(d, $J=5.8$ Hz, 3H), 0.87(m, 1H), 0.82(d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.66(m, 1H), 0.52(dd, $J=6.4$, 13.2 Hz, 1H)

FABMS m/z : 538($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6=537$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6(\text{M}+\text{H})^+$ 538.2930 found 538.2903

実施例 89 化合物 91 の合成

実施例 88 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(8.2 mg, 0.047 mmol)、ジクロロメタン(1.6 mL)、実施例 87 で得られる化合物 89(22 mg, 0.047 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(29 mg, 0.14 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(33 mg, 0.28 mmol)から化合物 91(5.9 mg, 収率 21%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.98(m, 1H), 7.98(dd, $J=3.5$, 6.2 Hz, 1H), 7.87(dd, $J=3.3$, 6.1 Hz, 1H), 7.80(dd, $J=4.6$, 4.6 Hz, 1H), 7.49(dd, $J=3.3$, 6.4 Hz, 2H), 7.39(d, $J=5.5$ Hz, 2H), 6.85(br s, 1H), 6.51(br s, 1H), 5.22(m, 1H), 5.00(dd, $J=6.0$, 14.5 Hz, 1H), 4.74-4.86(m, 2H), 4.35(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.08(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.28(br s, 1H), 1.63(m, 3H), 1.40(s, 9H), 1.21(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.00(m, 1H), 0.89(d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.87(m, 1H), 0.77(d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.72(m, 1H), 0.56(m, 1H)

FABMS m/z: 609(M+H)⁺ calculated for C₃₃H₄₄N₄O₇=608

HRFABMS calculated for C₃₃H₄₅N₄O₇(M+H)⁺ 609.3280 found 609.3295

実施例 90 注射剤

微細に粉碎した化合物 4 を、注射用水に溶解する。溶液を濾過し、濾液をオートクレーブで滅菌して注射剤を得る。

成 分 1 アンプルあたり

化合物 4	10 mg
注射用水	適量
全量	1.0 ml

実施例 91 錠剤

微細に粉碎した化合物 3 と、粉末化した馬鈴薯でんぷん、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコールおよびタール色素を混合し、ついで圧縮して錠剤を成形する。

成 分 1 錠あたり

化合物 3	100 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯でんぷん	50 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	適量

実施例 92 散剤

微細に粉碎した化合物 21 と、粉末化した乳糖を混合し、散剤を得る。

成 分 1 包あたり

化合物 21	100 mg
乳糖	240 mg

実施例 93 坐剤

微細に粉碎した化合物 50 を溶融したカカオ脂と混合し、型に流し込み冷却

し、坐剤を得る。

成 分 1 坐剤あたり

化合物 50	10 mg
カカオ脂 (基剤)	適量
全量	2.0 g

実施例 94 カプセル剤

微細に粉碎した化合物 3 と、粉末化した乳糖、ステアリン酸マグネシウムを混合する。その混合物をゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を得る。

成 分 1 カプセルあたり

化合物 3	100 mg
乳糖	540 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

実施例 95 点鼻剤

防腐剤を温精製水に溶解したのち放冷する。塩化ナトリウムおよび微細に粉碎した化合物 24 を加える。pH を 5.5～6.5 に調整し、精製水で希釈して最終容量を 100 ml とし、点鼻剤を得る。

成 分 100 ml あたり

化合物 24	1000 mg
塩化ナトリウム	800 mg
防腐剤	500 mg
精製水	適量
全量	100 ml

実施例 96 点眼剤

点鼻剤と同様な方法で調製し、点眼剤を得る。

成 分 100 ml あたり

化合物 24	100 mg
塩化ナトリウム	800 mg

防腐剤	500 mg
精製水	適量
全量	100 ml

実施例 97 局所用クリーム

防腐剤を温精製水に溶解したのち放冷する。乳化ワックス、鉱油、白色ワセリンを加え 70～80℃でよく混合する。化合物 50 を含有する水溶液を加え、攪拌する。精製水を加えながら攪拌を続け、総重量 100 g として、局所用クリームを得る。

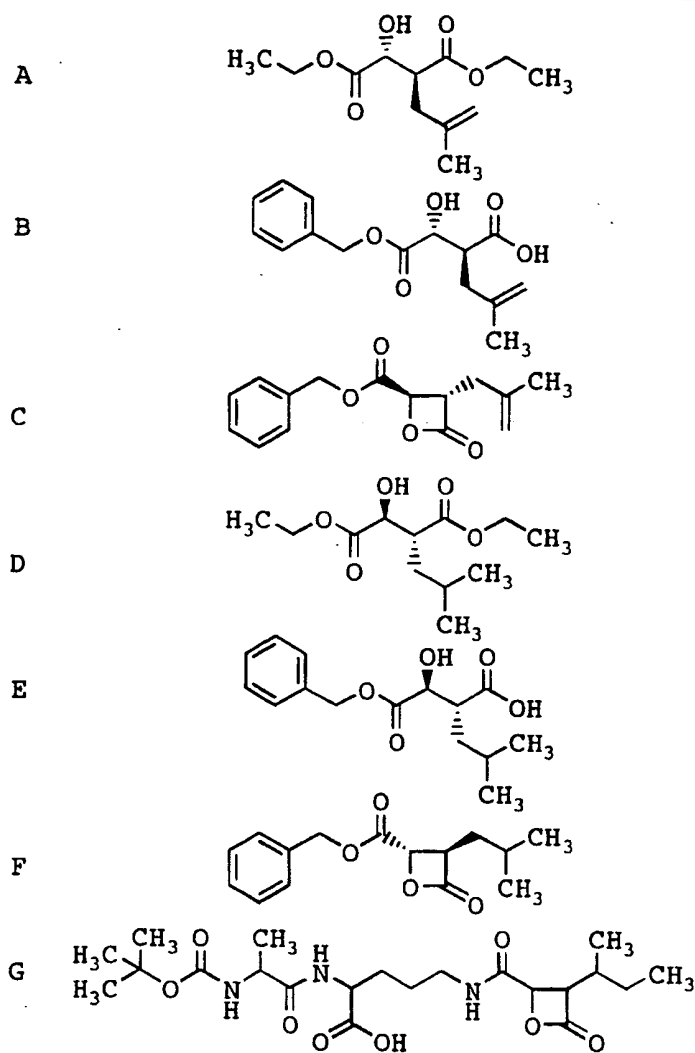
成 分 100 g あたり

化合物 50	1000 mg
乳化ワックス	15 g
鉱油	5 g
白色ワセリン	5 g
防腐剤	200 mg
精製水	適量
全量	100 g

以下に本発明の参考例を示す。なお参考例中の化合物の構造は第 7 表に示す。

第7表 参考例中の化合物(1)

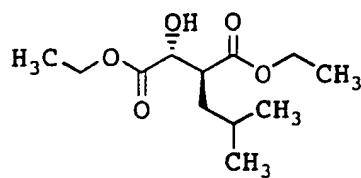
化合物番号



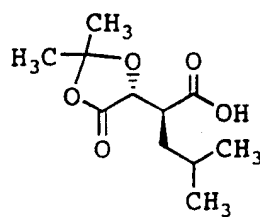
第7表 参考例中の化合物(2)

化合物番号

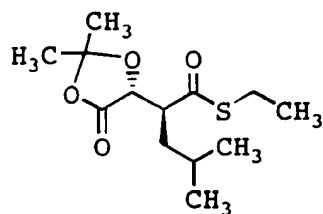
H



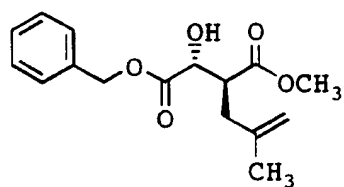
I



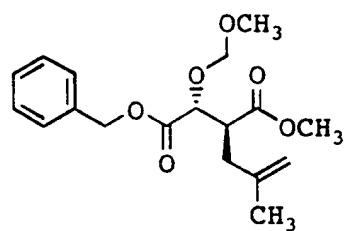
J



K



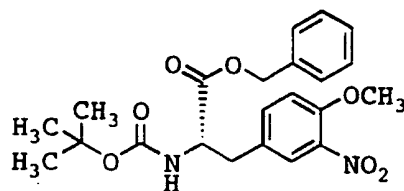
L



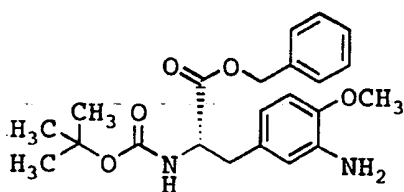
第7表 参考例中の化合物(3)

化合物番号

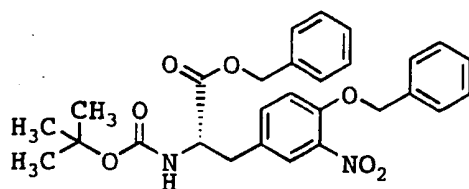
M



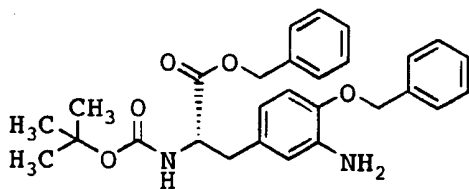
N



O



P



参考例1 化合物Aの合成

(R)-(+)-リンゴ酸ジエチルエステル(5.0 g, 0.026 mol)をテトラヒドロフラン(150 mL)に溶解し、1N リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/テトラヒドロフラン溶液(53 mL, 0.053 mmol)を加え、 -78°C で15分間攪拌した後、さらに3-ブロモ-2-メチルプロペン(27 mL, 0.26 mol)を加え、1時間かけて 0°C まで昇温した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n -ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出)で精製し、化合物A(5.2 g, 収率 81%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 4.84(d, $J=11.7$ Hz, 2H), 4.21-4.33(m, 3H), 4.14(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.18(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.11(ddd, $J=3.0, 6.6, 9.2$ Hz, 1H), 2.58(dd, $J=6.6, 14.5$ Hz, 1H), 2.44(dd, $J=9.0, 14.3$ Hz, 1H), 1.78(s, 3H), 1.32(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.24(t, $J=7.1$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 245($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5=244$

参考例 2 化合物 B の合成

参考例 1 で得られる化合物 A(0.50 g, 0.0020 mol)を 1,4-ジオキサン(2.5 mL)および水(2.5 mL)に溶解し、4.5N 水酸化カリウム水溶液(1.4 mL, 0.0061 mmol)を加え、100°C で 6 時間攪拌した。反応液に DOWEX 50W を加え中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に無水トリフルオロ酢酸(1.9 mL)を加え、25°C で 0.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をベンジルアルコール(5.4 mL)に溶解し、トリエチルアミン(1.4 mL, 0.010 mol)および 4-ジメチルアミノピリジン(0.25 g, 0.0020 mol)を加え、60°C で 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1 で溶出)で精製し、化合物 B(0.56 g, 収率 100%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.27-7.39(m, 5H), 5.18(br s, 2H), 4.82(br d, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.32(br s, 1H), 3.09(m, 1H), 2.43-2.62(m, 2H), 1.72(br s, 3H)

FABMS m/z : 277($M-H$) $^-$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5=278$

参考例 3 化合物 C の合成

参考例 2 で得られる化合物 B(0.53 g, 2.0 mmol)をジクロロメタン(110 mL)に溶解し、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド(1.0 g, 4.0 mmol)および N,N -ジイソプロピルエチルアミン(1.2 mL, 6.0 mmol)を加え、25°C で 2 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル=20/1 で溶出)で精製し、化合物 C(0.22 g, 収率 44%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.30-7.40(m, 5H), 5.18-5.32(m, 2H), 4.85(br s, 1H), 4.76(br s, 1H), 4.62(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 3.92(ddd, $J=4.2, 5.9, 9.9$

Hz, 1H), 2.62(dd, J=5.9, 15.3 Hz, 1H), 2.52(dd, J=9.7, 14.8 Hz, 1H), 1.71(s, 3H)

参考例 4 化合物 D の合成

(S)-(-)-リンゴ酸ジエチルエステル(10 g, 0.053 mol)をテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、1N リチウムビストリメチルシリルアミド/テトラヒドロフラン溶液(110 mL, 0.11 mol)を加え、-78°Cで 2.5 時間攪拌した後、1-ヨード-2-メチルプロパン(9.2 mL, 0.080 mol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出)で精製し、化合物 D(2.7 g, 収率 21%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 4.31-4.12(m, 3H), 4.13(q, J=7.1 Hz, 1H), 3.19(br d, J=7.5 Hz, 1H), 2.93(ddd, J=3.5, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 1.59-1.82(m, 2H), 1.52(dd, J=7.0, 13.4 Hz, 1H), 1.31(t, J=7.1 Hz, 3H), 1.25(t, J=6.9 Hz, 3H), 0.95(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.94(d, J=6.5 Hz, 3H)

FABMS m/z: 247(M+H)⁺ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5$ =246

参考例 5 化合物 E の合成

参考例 2 と同様に、参考例 4 で得られる化合物 D(2.7 g, 0.011 mol)、1,4-ジオキサン(130 mL)、水(130 mL)、4.5N 水酸化カリウム水溶液(7.3 mL, 0.033 mol)、無水トリフルオロ酢酸(62 mL)、ベンジルアルコール(88 mL)、トリエチルアミン(1.4 mL, 0.010 mol)および 4-ジメチルアミノピリジン(1.3 g, 0.011 mol)から化合物 E(1.2 g, 収率 73%)を得た。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ ppm: 7.31-7.40(m, 5H), 5.16(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.11(d, J=12.3 Hz, 1H), 4.13(d, J=7.3 Hz, 1H), 2.67(m, 1H), 1.40-1.52(m, 2H), 1.03(dd, J=4.6, 9.2 Hz, 1H), 0.80(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.79(d, J=6.4 Hz, 3H)

FABMS m/z: 281(M+H)⁺ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ =280

参考例 6 化合物 F の合成

参考例 3 と同様に、参考例 5 で得られる化合物 E(11 mg, 0.039 mmol)、ジク

ロロメタン(0.19 mL)、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド(12 mg, 0.047 mmol)およびトリエチルアミン(0.016 mL, 0.12 mmol)から化合物 F(4.3 g, 収率 42%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.34-7.40(m, 5H), 5.30(d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.24(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.61(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 3.77(ddd, $J=4.2, 6.3, 10.3$ Hz, 1H), 1.68-1.86(m, 3H), 0.93(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.88(d, $J=6.2$ Hz, 3H)

参考例 7 化合物 G の合成

UCK14C(0.060 g, 0.17 mmol)を 50%テトラヒドロフラン水溶液(1.5 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH7.5 とした後、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.040 g, 0.018 mmol)を加え室温で 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/酢酸=200/1/0.1~200/4/0.4 で溶出) で精製し、化合物 G(0.052 g, 収率 68%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.18(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.06(t, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.34(br s, 1H), 4.63(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.58(m, 1H), 4.23(br s, 1H), 3.62(dd, $J=4.4, 7.7$ Hz, 1H), 3.21-3.48(m, 2H), 1.88-2.05(m, 2H), 1.54-1.82(m, 4H), 1.43(s, 9H), 1.35(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.29(m, 1H), 1.07(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.93(t, $J=7.6$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 458($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8=457$

参考例 8 化合物 H の合成

参考例 1 で得られる化合物 A(0.50 g, 2.1 mmol)をエタノール(50 mL)に溶解し、酸化白金(0.050 g)を加え、水素雰囲気下 25°C で 4 時間攪拌した。反応液をセライト R545 に通した後、溶媒を減圧下留去し、化合物 H(0.45 g, 収率 90%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 4.27(q, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.26(q, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.14(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.18(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.93(ddd, $J=3.7, 7.0, 8.3$ Hz, 1H), 1.48-1.81(m, 3H), 1.31(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.24(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.95(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.93(d, $J=6.5$ Hz, 3H)

参考例 9 化合物 I の合成

参考例 8 で得られる化合物 H(0.45 g, 1.8 mmol)を 1,4-ジオキサン(11 mL)および水(11 mL)に溶解し、4.5N 水酸化カリウム水溶液(1.2 mL, 5.5 mmol)を加え、100℃で 1 時間攪拌した。反応液に DOWEX 50W を加え中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣(0.35 g, 1.8 mmol)をジクロロメタン(11 mL)に溶解し、2,2-ジメトキシプロパン(0.45 mL, 3.7 mmol)およびカンファースルホン酸(0.086 g, 0.37 mmol)を加え、40℃で 1.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 で溶出)で精製し、化合物 I(0.33 g, 収率 77%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 4.47(d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.02(m, 1H), 1.59-1.86(m, 3H), 1.61(s, 3H), 1.55(s, 3H), 0.96(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.95(d, $J=6.0$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 231($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5=230$

参考例 10 化合物 J の合成

参考例 9 で得られる化合物 I(45 mg, 0.20 mmol)をジクロロメタン(4.5 mL)に溶解し、エタンチオール(0.025 mL, 0.34 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(64 mg, 0.34 mmol)および 4-ジメチルアミノピリジン(4.8 mg, 0.039 mmol)を加え、25℃で 1.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1 で溶出)で精製し、化合物 J(39 mg, 収率 73%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 4.45(d, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.10(m, 1H), 2.83-3.01(m, 2H), 1.64-1.85(m, 3H), 1.61(s, 3H), 1.52(s, 3H), 1.26(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.97(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.63(d, $J=6.6$ Hz, 3H)

参考例 11 化合物 K の合成

参考例 2 で得られる化合物 B(0.13 g, 0.46 mmol)をメタノール(6.4 mL)に溶解し、2M トリメチルシリルジアゾメタン/n-ヘキサン溶液(4.1 mL, 4.6 mmol)を加え、0℃で 10 分間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマト

グラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製し、化合物 K(62 mg, 収率 46%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.33-7.39(m, 5H), 5.22(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.84(s, 1H), 4.80(s, 1H), 4.68(s, 1H), 4.30(d, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.54(s, 3H), 3.13(ddd, $J=3.1, 6.6, 9.2$ Hz, 1H), 2.54(dd, $J=6.8, 14.5$ Hz, 1H), 2.42(dd, $J=5.5, 14.3$ Hz, 1H), 1.73(s, 3H)

参考例 12 化合物 L の合成

参考例 11 で得られる化合物 K(62 mg, 0.21 mmol)をテトラヒドロフラン(3.1 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(7.1 mg, 0.30 mmol)およびブロモメチルメチルエーテル(0.052 mL, 0.63 mmol)を加え、 0°C で 10 分間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1で溶出)で精製し、化合物 L(57 mg, 収率 80%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.33-7.40(m, 5H), 5.20(s, 2H), 4.78(s, 1H), 4.71(s, 1H), 4.67(dd, $J=7.0, 9.0$ Hz, 2H), 4.30(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.17(dt, $J=6.5, 8.8$ Hz, 1H), 2.41(dd, $J=8.9, 14.4$ Hz, 1H), 2.13(dd, $J=6.3, 14.4$ Hz, 1H), 1.68(s, 3H)

FABMS m/z : 337($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6=336$

参考例 13 化合物 M の合成

N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-ニトロ-L-チロシンベンジルエステル(10 mg, 0.024 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(0.0075 mL, 0.12 mmol)および炭酸カリウム(6.7 mg, 0.28 mmol)を加え、 25°C で 1 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1で展開)で精製し、化合物 M(11 mg, 収率 100%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.55(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 7.19(dd, $J=2.3, 8.9$ Hz, 1H), 6.91(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.20(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.11(d, $J=11.9$ Hz, 1H), 5.06(br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.60(m, 1H), 3.91(s, 3H),

3.13(dd, J=6.6, 14.1 Hz, 1H), 3.01(dd, J=6.1, 14.2 Hz, 1H), 1.42(s, 9H)

FABMS m/z: 431(M+H)⁺ calculated for C₂₂H₂₆N₂O₇=430

参考例 14 化合物 N の合成

参考例 13 で得られる化合物 L(110 mg, 0.025 mmol)を、2-メトキシエタノール(1.6 mL)および水(1.6 mL)に溶解し、亜ジチオン酸ナトリウム(13 mg, 0.74 mmol)を加え、80°Cで7時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1で展開)で精製し、化合物 N(21 mg, 収率 21%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm: 7.30-7.38(m, 5H), 6.62(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.39(br d, J=8.1 Hz, 1H), 6.32(br s, 1H), 5.20(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.08(d, J=12.2 Hz, 1H), 4.94(br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.55(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.65(br s, 2H), 2.94(m, 2H), 1.42(s, 9H)

参考例 15 化合物 O の合成

N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-ニトロ-L-チロシン(0.21 g, 0.63 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)に溶解し、臭化ベンジル(0.34 mL, 2.8 mmol)および炭酸カリウム(0.18 g, 1.3 mmol)を加え、25°Cで0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製し、化合物 O(0.21 g, 収率 65%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.56(br d, J=1.7 Hz, 1H), 7.27-7.46(m, 10H), 7.13(br d, J=7.4 Hz, 1H), 6.92(d, J=8.7 Hz, 1H), 5.05-5.22(m, 5H), 4.59(m, 1H), 3.11(dd, J=6.0, 13.9 Hz, 1H), 2.99(dd, J=5.7, 14.0 Hz, 1H), 1.41(s, 9H)

FABMS m/z: 507(M+H)⁺ calculated for C₂₈H₃₀N₂O₇=506

参考例 16 化合物 P の合成

参考例 14 と同様に、参考例 15 で得られる化合物 O(0.18 g, 0.35 mmol)、2-メトキシエタノール(4.4 mL)、水(4.4 mL)および亜ジチオン酸ナトリウム(0.18 g, 1.1 mmol)から化合物 P(30 mg, 収率 18%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 7.28-7.48(m, 10H), 6.69(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.37(br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.33(br s, 1H), 4.91-5.25(m, 5H), 4.56(m, 1H), 3.70(br s, 2H), 2.89-2.99(m, 2H), 1.40(s, 9H)

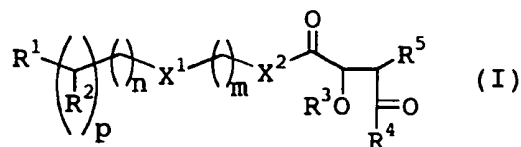
FABMS m/z : 476 M^+ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5=476$

産業上の利用可能性

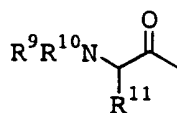
本発明により、各種癌細胞の増殖の抑制による白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍の治療、自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等の治療、さらに臓器移植による拒絶反応の低下にも有効なプロテアソーム阻害剤が提供される。

請求の範囲

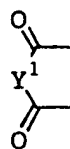
1. 式 (I)



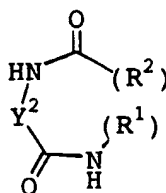
<式中、 m および n は同一または異なって 0~10 の整数を表し、 p は 0 または 1 を表し、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは NR^6R^7 {式中、 R^6 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^7 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、 CW^1R^8 (式中、 R^8 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルアミノ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアラルキルオキシを表し、 W^1 は酸素原子または硫黄原子を表す) または



[式中、 R^9 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^{10} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、 CW^2R^{8a} (式中、 R^{8a} および W^2 はそれぞれ前記 R^8 および W^1 と同義である)、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは PW^3R^{12} (式中、 R^{12} は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、 W^3 は前記 W^1 と同義である) を表すか、または R^9 と R^{10} が一緒になって、



(式中、Y¹は置換もしくは非置換のアルキレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンを表す)を表し、R¹¹は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す}を表し、R²は水素原子、COR¹³ [式中、R¹³はヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の脂環式アルキルアルコキシ、置換もしくは非置換のアロイルアルコキシ、またはNR¹⁴R¹⁵ (式中、R¹⁴は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、R¹⁵は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルコシカルボニルアルキル、アミノ、置換もしくは非置換のアルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表すか、またはR¹⁴とR¹⁵が隣接するNと一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す] またはCH₂OR^{3a} [式中、R^{3a}は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたはSiR¹⁶₃ (式中、R¹⁶は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)を表す]を表すか、またはR¹とR²が一緒になって

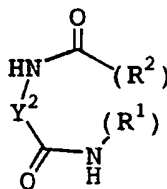


(式中、Y²は置換もしくは非置換のアルキレンを表す)を表し、X¹は結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換の脂環式アルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンを表

し、 X^2 は酸素原子、硫黄原子または NR^{17} （式中、 R^{17} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す）を表し、 R^3 は前記 R^{3a} と同義であり、 R^4 はヒドロキシ、メルカプト、置換もしくは非置換のアルコキシまたは置換もしくは非置換のアルキルチオを表すか、または R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 R^5 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す>で表されるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤。

2. R^3 と R^4 が一緒になって結合を表す請求の範囲1記載のプロテアソーム阻害剤。

3. R^4 がヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルコキシであり、 p が1であり、 R^1 が水素原子または NR^6R^7 （式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である）であるか、または R^1 と R^2 が一緒になって



（式中、 Y^2 は前記と同義である）であり、 X^1 が置換もしくは非置換の脂環式アルキレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンであり、 X^2 が NR^{17} （式中、 R^{17} は前記と同義である）である請求の範囲1中に記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

4. R^4 がメルカプトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであるか、 R^3 と R^4 が一緒になって結合であり、 X^2 が NR^{17} （式中、 R^{17} は前記と同義である）である〔但し、 m が0であり、 n および p が1であり、 R^2 がカルボキシであり、 R^3 と R^4 が一緒になって結合であり、 R^5 が sec -ブチルであり、かつ X^1 がシクロプロピレンまたはエチレンのとき、 R^1 は $NHC(=O)-C(CH_3)NH_2$ または $NHC(=O)-C(CH_3)NHC(=O)O-C(CH_3)_3$ ではない〕請求の範囲1中に記載のカル

ボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

5. R^1 が水素原子または NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 3 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

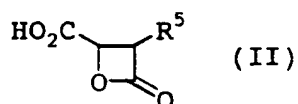
6. R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 X^1 がシクロプロピレンまたはアルキレンであり、 X^2 が NH である請求の範囲 5 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

7. R^4 がメルカプトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであり、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 X^1 がシクロプロピレンまたはアルキレンである請求の範囲 4 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

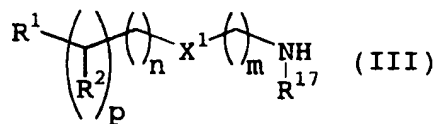
8. R^3 と R^4 が一緒になって結合である請求の範囲 4 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

9. m が 0 であり、 n および p が 1 であり、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^2 が COR^{13a} (式中、 R^{13a} はアルキルアミノ、アラルキルオキシまたはアラルキルアミノである) であり、 R^5 がアルキルであり、 X^1 がシクロプロピレン、アルキレンまたは置換もしくは非置換のフェニレンであり、かつ X^2 が NH である請求の範囲 8 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

10. 式 (II)



(式中、 R^5 は前記と同義である) で表されるカルボン酸と式 (III)

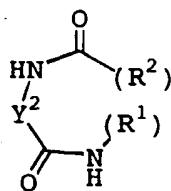


(式中、 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^{17} および X^1 はそれぞれ前記と同義である) で表

されるアミンとを反応させることを特徴とする、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 X^2 が NR^{17} である請求の範囲 1 記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

11. R^5 が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである請求の範囲 10 中に記載のカルボン酸またはその塩。

12. m が 0 であり、 n および p が 1 であり、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^2 が COR^{13} (式中、 R^{13} は前記と同義である) または CH_2OR^{3a} (式中、 R^{3a} は前記と同義である) であるか、または R^1 と R^2 が一緒になって



(式中、 Y^2 は前記と同義である) であり、 X^1 がシクロプロピレンである請求の範囲 10 中に記載のアミンまたはその塩。

13. R^1 がアミノであり、 R^{17} が水素原子である請求の範囲 12 記載のアミンまたはその塩。

14. R^2 がカルボキシである請求の範囲 13 記載のアミンまたはその塩。

15. 請求の範囲 12 ~ 14 のいずれかに記載のアミンまたはその塩を有効成分として包含する医薬。

16. 請求の範囲 12 ~ 14 のいずれかに記載のアミンを保護基で保護した化合物またはその塩。

17. 請求の範囲 3 ~ 9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含する医薬。

18. 請求の範囲 3 ~ 9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤。

19. 請求の範囲 3 ~ 9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその

薬理的に許容される塩を有効成分として包含する抗腫瘍剤。

20. 請求の範囲 3～9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含し、プロテアソーム阻害により治療が可能な疾患の治療のために用いる医薬。

21. プロテアソーム阻害剤の製造のための請求の範囲 3～9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

22. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲 3～9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

23. プロテアソームを阻害する方法であって、請求の範囲 3～9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

24. 請求の範囲 3～9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む腫瘍の治療または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61P43/00, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61P43/00, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of Natural Products, Vol. 61, No. 9, (1998), Lotfy D. Ismail et al. "Isolation and Synthesis of an α -Malamic Acid Derivative from <i>Justicia ghiesbreghtiana</i> ", p. 1174-1175 (especially, p. 1174, right column, compound 1)	3, 5
X	Journal fur praktische Chemie Chemiker-Zeitung, Vol. 340, No. 8, (1998), P. Lorenz et al. "On the Reaction of (S)-Trifluoroacetoxysuccinic Anhydride with Amines to Produce Hydroxysuccinamic (Malamic) Acid Derivatives", p. 733-737 (especially, p. 735, Scheme 1, compounds 4a, b, d, e)	3, 5
X	JP, 4-21661, A (Kanegafuchi Chem. Ind. Co., Ltd.), 24 January, 1992 (24.01.92), (especially, Claims, 1) (Family: none)	3, 5
X	Chirality, Vol. 10, No. 8, (1998), M Bear et al., "Synthesis and Polymerization of Benzyl (3R, 4R) -3-Methylmalolactonate Via Enzymatic Preparation of the Chiral Precursor", p. 727-733	11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
30 March, 2000 (30.03.00)

Date of mailing of the international search report
18 April, 2000 (18.04.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	(especially, p.731, Scheme 3, compound (3R,4R)-7)	
A	Journal of Leukocyte Biology, Vol.63, No.3, (1998), M.Haas et al., "Effect of proteasome inhibitors on monocytic I κ B- α and - β depletion, NF- κ B activation, and cytokine production", p.395-404	1-22
A	EP, 768317, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 16 April, 1997 (16.04.97) & JP, 9-169796, A & AU, 9670209, A	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.: 23,24
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 23 and 24 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/00247

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61P43/00, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61P43/00, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Journal of Natural Products, Vol. 61, No. 9, (1998), Lotfy D. Ismail et al. "Isolation and Synthesis of an α -Malam ic Acid Derivative from Justicia ghiesbreghtiana", p. 1174-11 76 (特に、p. 1174 右欄の 1 の化合物)	3, 5
X	Journal für praktische Chemie Chemiker-Zeitung, Vol. 340, No. 8, (1998), P. Lorenz et al. "On the Reaction of (S)-Trifluoroacet oxysuccinic Anhydride with Amines to Produce Hydroxysuccinam ic (Malamic) Acid Derivatives", p. 733-737 (特に、p. 735 の Scheme 1 の 4 a, b, d, e の化合物)	3, 5

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.03.00

国際調査報告の発送日

18.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

印

4C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 4-21661, A (鐘淵化学工業株式会社) 24. 1月. 1992 (24. 01. 92) (特に、特許請求の範囲1) (ファミリーなし)	3, 5
X	Chirality, Vol. 10, No. 8, (1998), M. Bear et al. "Synthesis and Polymerization of Benzyl (3R, 4R)-3-Methylmalolactonate Via Enzymatic Preparation of the Chiral Precursor", p. 727-733 (特に、p. 731のScheme 3 の(3R, 4R)-7の化合物)	11
A	Journal of Leukocyte Biology, Vol. 63, No. 3, (1998), M. Haas et al. "Effect of proteasome inhibitors on monocytic I κ B- α and - β depletion, NF- κ B activation, and cytokine production", p. 395-404	1-22
A	EP, 768317, A1. (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 16. 4月. 1997 (16. 04. 97) & J P, 9-169796, A & AU, 9670209, A	1-22

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 23, 24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
人体の体の治療による処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)